

Ansgar Rembert

DIE AUSWIRKUNG AKUTER UND CHRONISCHER
KÄLTE- UND WÄRMEEXPOSITION
AUF DAS ENDOKRINE SYSTEM DES MENSCHEN
(Eine Literaturübersicht)

Disbui. München
1988



Aus dem Institut für Medizinische Balneologie und Klimatologie
der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. E. Senn

DIE AUSWIRKUNG AKUTER UND CHRONISCHER
KÄLTE- UND WÄRMEEXPOSITION
AUF DAS ENDOKRINE SYSTEM DES MENSCHEN
(Eine Literaturübersicht)

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Ansgar Rembert

aus
Karlsruhe

1988

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. W. Schnizer

Mitberichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. P. Kröling

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 28.04.1988

INHALT

	Seite
1. Aufgabenstellung und wissenschaftlicher Rahmen der Arbeit	7
2. Endokrinologie: Kurze Charakterisierung von Synthese, Sekretion und allgemeinem Wirkungsmechanismus der Hormone	8
2.1. Allgemeine Begriffsbestimmung	8
2.2. Synthese und Sekretion der Hormone	8
2.3. Allgemeiner Wirkmechanismus	10
2.4. Hormonwirkung	12
2.4.1. Membranpermeabilität und Transport	12
2.4.2. Enzymaktivierung	13
2.4.3. Kernregulation	13
2.5. Hormonelle Regelkreise	15
2.6. Rhythmen der Hormonsekretion	15
3. Streß	19
3.1. "Allgemeines Adaptationssyndrom" und "Notfallreaktion des Sympathikus"	19
3.2. Streßhormone	20
ACTH (Kortikotropin)	20
Cortisol	21
Das Wachstumshormon (HGH)	23
Das Prolaktin (PRL)	24
Das TSH (Thyreotropin)	25
T ₃ , T ₄	25
Katecholamine	27
3.3. Streß und Endorphine	29

4.	Thermophysiologie	31
4.1.	Physikalische Bedingungen	31
4.2.	Thermorezeption und -regulation	32
5.	Hormonelle Reaktionen auf thermische Belastung	35
5.1.	Das sympathiko-adrenomedulläre System	37
5.1.1.	Thermoregulation, kutane Gefäßregulation und kardiovaskuläre Reaktionen	37
5.1.1.1.	Die akute Kälteeinwirkung auf das sympathiko-adrenomedulläre System des Menschen	38
5.1.1.2.	Akute Wärmeeinwirkung auf das sympathiko-adrenomedulläre System des Menschen	48
5.1.1.3.	Alters-, geschlechts- und konstitutionsspezifische Differenzen der sympathiko-adrenalen Aktivität unter Kälte- und Wärmeeinfluß	58
5.1.2.	Energieumsatz, Fett- und Kohlenhydratmetabolismus	60
5.2.	Die Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse	64
5.2.1.	Sekretion, Kinetik, Metabolismus und Exkretion von Cortisol während akuter Hitzeexposition	64
5.2.2.	Cortisolsekretion unter akuter Kälteexposition	76
5.2.3.	Thermische Belastung und entzündungshemmende Wirkung des Cortisols	78
5.3.	HGH und Prolaktin	79
5.4.	TSH, T ₃ , T ₄	86
5.5.	Vasopressin (ADH) und Renin-Angiotensin-Aldosteron-System	88
6.	Wirkung hyperthermer Therapieformen auf das Endokrinium	99
6.1.	Das Überwärmungsbad	99
6.1.1.	Wirkungen der Wasserimmersion	99
6.1.2.	Endokrine Reaktionen im Überwärmungsbad	103
6.2.	Die Sauna	111

7.	Wirkung hypothermer Therapieformen auf das Endokrinium	119
7.1.	Der Cold-pressure-Test - Modell eines Teilbades	119
7.2.	Das kühle Bad	123
8.	Adaptative Modifikationen des endokrinen Systems an Kälte und Wärme	124
8.1.	Hormonelle Adaptation an Kälte	124
8.2.	Hormonelle Adaptation an Wärme	127
9.	Zusammenfassung	134
	Abkürzungen	139
	Literatur	142



Digitized by the Internet Archive
in 2026

1. Aufgabenstellung und wissenschaftlicher Rahmen der Arbeit

Thermische Reize spielen in der Physikalischen Medizin eine zentrale Rolle. Das Verständnis ihrer Wirkungen erfordert neben der Befassung mit dem Einfluß auf die thermoregulatorischen Stellglieder im kardio-vaskulären System und im Stoffwechsel die Kenntnis der dazu nötigen integrativen Leistungen des vegetativen Nervensystems und des Endokriniums. Darüberhinaus ist die Bedeutung von deren über die integrative Funktion hinausgehenden, unspezifischen stressorischen Antworten für die Wirksamkeit der Thermotherapie zu erfassen. Dabei interessieren nicht nur die Immediatwirkungen von Kälte und Wärme, sondern auch die langfristig durch serielle Applikation hervorgerufenen Veränderungen.

Da der Gegenstand des wissenschaftlichen Interesses dieser Arbeit die Beeinflussung des Endokriniums und des vegetativen Nervensystems - insofern das sympathiko-adrenomedulläre System betroffen ist - durch thermische Belastung ist, wird der eigentlichen Besprechung der einschlägigen Literatur und experimentellen Arbeiten eine kurze Darstellung der allgemeinen endokrinologischen Gesetzmäßigkeiten (Kapitel 2), der Streßhormone und ihrer Wirkungen auf die verschiedenen Körpersysteme (Kapitel 3) sowie der thermophysiologischen Grundlagen (Kapitel 4) vorangestellt. Abschließend soll in Kapitel 9 versucht werden, den Stellenwert der durch Thermotherapie hervorgerufenen endokrinologischen Veränderungen für deren Wirksamkeit zu bestimmen.

2. Endokrinologie: Kurze Charakterisierung von Synthese, Sekretion und allgemeinem Wirkungsmechanismus der Hormone

2.1. Allgemeine Begriffsbestimmung

Hormone sind von spezialisierten Zellen gebildete, in das Blut sezernierte Moleküle mit biochemischen Primäreffekten an entfernten Zielzellen. Die Art der biochemischen Effekte wird von der Spezifität der Zielzelle bestimmt. Manche Hormone haben nur ein Zielgewebe mit spezifischen Rezeptoren an oder in dessen Zellen. Andere wirken auf mehrere verschiedene Gewebe, deren Zellen die entsprechenden Rezeptoren besitzen. Ein Hormon kann so die verschiedensten Reaktionen an den unterschiedlichsten Geweben hervorrufen.

Hormone können nach ihrer Struktur unterschieden werden:

1. Peptide und Proteine
2. Amine oder Aminosäurederivate
3. Steroide.

2.2. Synthese und Sekretion der Hormone

Polypeptidhormone:

Sie werden am rauen endoplasmatischen Retikulum synthetisiert und in die Zisternen des endoplasmatischen Retikulums abgesondert. Dort wird vom sogenannten Prähormon durch ein trypsinähnliches Enzym das Signalpeptid rasch abgespalten, wodurch das fertige Hormon bzw., wenn noch zusätzliche Aminosäuren vorhanden sind, das Prohormon entsteht. Das Proinsulin z.B. ist eine einzige Kette, die nach Faltung, Disulfidbrückenbildung und Abspaltung des C-Peptids zum reifen zweikettigen Insulin wird. Durch vesikulären Transport gelangen die fertigen Hormone bzw. Prohormone zum Golgi-Apparat, wo sie in Granula verpackt zur Sekretion bereitstehen. Der intrazelluläre

Transport geschieht durch Mikrotubuli. Er kann daher z.B. durch Colchicin gehemmt werden. In der Golgiregion entstehen aus Prohormonen die reifen Hormone. Manchmal werden in die Sekretgranula zu den Hormonen Substanzen wie Proteine, Amine, ATP und Ca^{2+} gepackt.

Schilddrüsenhormone:

Ihre Synthese aus der AS Tyrosin geschieht teilweise wie oben beschrieben, jedoch in der Matrix eines großen Glykoproteins, dem Thyreoglobulin. Während der Sekretion in das Follikellumen wird Jodid, das aus anorganischem Jod durch eine an der apikalen Plasmamembran gelegene Peroxidase entsteht, kovalent an die Tyrosylreste vom Thyreoglobulin gebunden. Zwei jodierte Tyrosylreste verbinden sich zum Monojodthyronin. Das Prohormon ist fertig.

Bei Bedarf wird das Thyreoglobulin nach Endozytose in der Zelle durch lysosomale Proteasen und Peptidasen hydrolysiert. Die fertigen Schilddrüsenhormone T_3 und T_4 werden dann auf unbekanntem Weg ans Blut abgegeben. In den Schilddrüsenfollikeln ist der Bedarf an Schilddrüsenhormonen bei normalen Sekretionsraten für einige Monate gespeichert.

Katecholamine:

Sie werden wie Polypeptidhormone in Sekretgranula gespeichert, die ihren Inhalt durch Exozytose an die Umgebung abgeben. Über eine Reihe enzymatischer Schritte wird im Zytoplasma aus der AS Tyrosin Dopamin synthetisiert, das nach Aufnahme in die Sekretgranula durch eine β -Hydroxylase zu Noradrenalin wird. Zellen des Nebennierenmarks enthalten das Enzym Phenyl-äthanolamin-N-methyltransferase (PNMT), das die Synthese von Adrenalin aus Noradrenalin katalysiert.

Die Koppelung von Reiz und Sekretion:

In den Sekretgranula der Hormondrüsen sind genug Polypeptid- bzw. Katecholaminhormone gespeichert, um normale Sekretionsraten für Stunden und Tage aufrecht zu erhalten. Der momentane Bedarf wird über die Sekretionsrate geregelt. Zur Exozytose, speziell zur Fusion

von Granulamembran und Zellmembran, ist Ca^{2+} erforderlich. Die Höhe der Ca^{2+} -Konzentration entscheidet über die Intensität der Sekretion.

Werden bestimmte Stoffe, die einen Reiz vermitteln, an Rezeptoren der endokrinen Zelle gebunden, wird die Zellmembran selektiv für Ca^{2+} durchlässig. Ca^{2+} dringt dann entlang eines elektrochemischen Gradienten in die Zelle ein, wodurch sich auch das Membranpotential ändert.

Endokrine Zellen enthalten kontraktile Proteine wie Aktin und Myosin, die am Sekretgranulattransport zur Membran und an der ihm folgenden Membranfusion beteiligt sein sollen.

Synthese und Sekretion der Steroidhormone:

Nennenswerte Mengen von Steroidhormonen können nicht gespeichert werden. Nach der Synthese verlassen sie schnell die Zelle. Die Sekretionsrate der meisten Steroidhormone ist daher durch die Syntheserate limitiert. Aus Cholesterin werden die Steroide im Zytoplasma, im glatten endoplasmatischen Retikulum und in den Mitochondrien gebildet.

Die tropen Hormone der Nebennieren- und Sexualhormone stimulieren über Rezeptoren die Adenylatzyklase und als Folge cAMP, das die Aktivität der limitierenden Enzyme der Steroidsynthese erhöht. Für beide Prozesse ist Ca^{2+} nötig.

2.3. Allgemeiner Wirkmechanismus

Hormonrezeptoren müssen im Verhältnis zur Hormonkonzentration im Blut eine genügend hohe Affinität zu "ihrem" Hormon besitzen, um auf Hormonschwankungen reagieren zu können. Ihre Spezifität ist dann gewährleistet, wenn ihre Affinität zu einem bestimmten Hormon weit größer ist als zu allen anderen Hormonen.

Kinetik der Hormonbindung:

Die Dissoziationskonstante K_d ist ein Maß der Affinität eines Hormons $[\text{H}]$ zu einem Rezeptor $[\text{R}]$. Je kleiner K_d , um so größer ist die

Affinität zum Rezeptor. Bei konstanten $[R_0]$ (= gesamte Rezeptoren) und konstanter K_d ist $[HR]$ hyperbolisch abhängig von $[H]$. Bei $[H] = K_d$ ist die Hälfte des maximalen Rezeptorbesatzes erreicht ($K_d \approx 10^{-10} - 10^{-8}$ Mol; $[R_0] \approx 4000 - 100\,000/\text{Zelle}$; $[\]$ = Konzentration). Nicht alle Hormone haben diese einfache Kinetik: Insulin z.B. hat entweder zwei oder mehrere Rezeptoren mit verschiedener Affinität, oder mit zunehmender Hormonbindung sinkt die Affinität der restlichen Rezeptoren (negativ kooperative Interaktion).

Hormonrezeptorbesatz und biologische Antwort:

Entweder besteht eine enge Korrelation und es folgt z.B. dem halbmaximalen Besatz die halbe Reaktion, oder die Korrelation ist gering und ein nur geringer Besatz ruft die maximale Antwort hervor, obwohl K_d eine wesentlich höhere Hormonkonzentration erwarten ließe. Der Grund sind sog. Reserverezeptoren. Sie erhöhen die Sensitivität. Z.B. Insulin: Eine Verringerung von Reserverezeptoren an Fettzellen vermindert zwar die Sensitivität, erlaubt aber immer noch die maximale Aktivität bei genügend hohem Hormonangebot.

Eine reduzierte zelluläre Sensibilität auf Hormone - unter anderem nach längerer Exposition - hat verschiedene Gründe. Entweder bewirkt eine Veränderung der Rezeptoren eine verringerte Affinität zu den Liganden (β -Rezeptoren/Katecholamine), oder Rezeptoren werden in die Zelle aufgenommen. Ist der Mechanismus nicht bekannt, sollte von Refraktärität gesprochen werden (POSTE 1984).

Einige Peptidhormone und die Katecholamine agieren über sog. "second messengers" wie z.B. das cAMP: Über ein eigenständiges Regulatorprotein aktiviert der Hormonrezeptorkomplex die Adenylatzyklase (Effektorprotein), die in Anwesenheit von Mg^{2+} die Konversion von ATP zu cAMP katalysiert. Die normale Konzentration von cAMP in der Zelle beträgt etwa $10^{-8} - 10^{-6}$ Mol. cAMP-Phosphodiesterase inaktiviert cAMP ständig, so daß ein Konzentrationsanstieg nach Hormonaktivierung bei Wegfall der Hormone sehr schnell wieder rückgängig gemacht wird.

Durch Erhöhung der cAMP-Konzentration werden vermehrt inaktive Proteinkinasen aktiviert, was zur Phosphorylierung von Serin- und

Threoninresten der entsprechenden Proteine führt. Deren Aktivität wird dadurch verändert, z.B. bewirkt die Phosphorylierung der Phosphorylasekinase in der Leber und im Muskel eine vermehrte Glykogenolyse.

2.4. Hormonwirkung

2.4.1. Membranpermeabilität und Transport

Passiver und aktiver Transport von Ionen, Metaboliten und biochemischen Vorstufen durch die zellulären Membranen werden durch Hormone beeinflusst:

- a) Veränderung der Affinität des Transportmechanismus zum zu transportierenden Molekül;
- b) Aktivierung von inaktiven Mechanismen in der Plasmamembran;
- c) Verschiebung von in der Zelle vorhandenen Transportproteinen in die Zellmembran;
- d) Synthese neuer Transportproteine.

Glukose- und AS-Transport:

In den verschiedensten Zielgeweben werden die Glukose- und die AS-Aufnahme durch die jeweiligen Hormone stimuliert: Glukose wird in die Fettzelle durch erleichterte Diffusion aufgenommen. Da die Carrier-Proteine in der Zellmembran limitiert sind, zeigt die erleichterte Diffusion eine Sättigungskinetik mit einem Transportmaximum. Insulin kann das Transportmaximum entweder durch "Aufdecken" bisher inaktiver Carrier oder durch Einbau neuer Carrier-Proteine aus dem Zellplasma erhöhen. Dieser Vorgang dauert Sekunden bis Minuten. TSH bewirkt erhöhte Aufnahme von Glukose in die Schilddrüsenzellen. Die Beschleunigung des AS-Transport wird auf ähnliche Weise durch Hormone wie Insulin, Glukagon, HGH und die Schilddrüsenhormone hervorgerufen.

Ionen:

Hormone, die die $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -ATPase der Zellmembran in zahlreichen Geweben aktivieren, sind Insulin, T_3 und T_4 . Der Effekt von Insulin ist unabhängig vom Glukosetransport und tritt schnell ein. Die Schilddrü-

senhormone stimulieren die ATPase über die Synthese von neuen $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -ATPase-Molekülen, was natürlich länger dauert. Eine Stimulierung der $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -ATPase bedeutet eine höhere ATP-Utilisation. Da ein großer Teil der O_2 -Aufnahme für die Aufrechterhaltung dieses Transportsystems benötigt wird, ist anzunehmen, daß zumindest teilweise die durch die Schilddrüsenhormone bewirkte Stoffwechselsteigerung damit zusammenhängt.

Aldosteron erhöht am distalen Tubulus des Nephrons die Reabsorption von Na^+ erstens durch Induktion der Synthese von Na^+ -Transportprotein, das die Diffusion aus dem Lumen entlang eines elektrochemischen Gradienten erleichtert, zweitens durch Induktion der Synthese von Protein, das zur ATP-Bereitstellung für die $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -Pumpe nötig ist. Die $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -Pumpe schafft Na^+ aus der Tubuluszelle ins Interstitium. Durch einen ähnlichen Mechanismus fördert Vitamin D im Dünndarm die transepitheliale Absorption von Ca^{2+} und PO_4^{3-} , während die Nebennierenrindenhormone die Ca^{2+} -Absorption hemmen. Andere Hormone, die den epithelialen Transport regulieren, sind: Parathormon in Knochen und Nieren, Gastrin, das die Sekretion eines H^+ -reichen Magensaftes durch die Parietalzellen des Magens anregt, und Sekretin, das die Ausschüttung von HCO_3^- -reichem Pankreassaft anregt.

2.4.2. Enzymaktivierung

Polypeptidhormone und Katecholamine ändern die Aktivität schon vorhandener Enzyme. Nur selten regen sie die Enzymsynthese an. Die Enzyminduktion dauert länger als die Membrantransportregulation, Minuten bis Stunden. Es muß aber kein neues Protein produziert werden. Hauptmechanismus ist die Phosphorylierung und die Dephosphorylierung, entweder durch cAMP oder Ca^{2+} als "second messenger".

2.4.3. Kernregulation

Bestimmte Steroide, Schilddrüsenhormone und einige Polypeptidhormone können die Syntheserate und die Abbauraten von m-RNA-Molekülen ändern.

Steroidhormone:

Die meisten bekannten Wirkungen der Steroidhormone werden über die Beeinflussung der m-RNA-Synthese vermittelt. Dabei gelangt das Steroidmolekül durch Diffusion oder Transport in die Zelle und wird dort an ein Rezeptorprotein gebunden. Durch diese Hormonbindung ist der Rezeptor befähigt - wahrscheinlich durch eine Veränderung allosterischer Natur -, sich an das Chromatin des Nukleus zu binden, wodurch sich die Konzentration von m-RNA im Zytosol erhöht. Der Mechanismus der Transskriptionsförderung ist noch nicht geklärt.

Die durch die Steroidhormone bewerkstelligte Bindung des Zytosolrezeptors an den Akzeptor im Chromatin, der auch ein Protein sein soll, dauert höchstens 30 Minuten. Sinkt die Konzentration des Steroids in der Umgebung der Zielzelle, dissoziiert das Steroid vom Rezeptor sehr schnell, der dann unbesetzt in das Zellplasma zurückkehrt.

Schilddrüsenhormone:

Sie dringen schnell in die Zelle ein; wie, ist jedoch noch unbekannt. Dort werden sie von Proteinen gebunden. Nur das freie Hormon jedoch besetzt Rezeptoren am oder im Zellkern. Andere Rezeptoren befinden sich in den Mitochondrien, deren Besatz Effekte der Schilddrüsenhormone auf die Sauerstoffkonsumtion vermittelt. Die Kernrezeptoren für Schilddrüsenhormone sind saure Proteine, die mit DNA Verbindungen eingehen können, aber darin durch Histone beeinflusst werden können. Vermutlich ist eine Steigerung des Gehaltes an m-RNA im Zellplasma die Folge. Der Wirkungseintritt der Schilddrüsenhormone dauert normalerweise lange, das Maximum an Wirkung wird in 1 bis 2 Tagen erreicht, z.B. bei der Synthese von $\text{Na}^+ \text{-} \text{K}^+$ -ATPase in der Zellmembran.

Polypeptidhormone:

HGH, Prolaktin und Insulin haben ebenfalls Einfluß auf die Nukleinsäure- und Proteinsynthese. Sie stimulieren die Translation an Ribosomen schon vorhandener m-RNA (Literatur bei: WILLIAMS 1983).

2.5. Hormonelle Regelkreise

Der Hypothalamus "kontrolliert" die meisten Hormone. Er empfängt Einflüsse vom Cortex, vom limbischen System und von der Formatio reticularis. Releasing-Hormone (= Liberine) und Releasing-Inhibiting-Hormone (= Statine) des Hypothalamus wirken auf die glandotropen Hormone des Hypophysenvorderlappens und diese wiederum auf die spezifischen Drüsen.

Das Nebennierenmark ist mit dem Hypothalamus über das vegetative Nervensystem in Verbindung. Neurotransmitter im Hypothalamus wie Noradrenalin, Serotonin oder Dopamin setzen Liberine und Statine frei. Darüber hat die Psyche und der Tagesrhythmus des ZNS Einfluß auf die hormonelle Sekretion. Die Konstanz der peripheren Hormonspiegel kann durch negative Rückkoppelung auf mehreren Ebenen reguliert werden. Das periphere Hormon kann die Ausschüttung des tropen Hormons oder des Releasing-Hormons hemmen (long feed back). Das glandotrope Hormon (short feed back) oder das Liberin (ultra short feed back) selbst können hemmend in die Releasing-Hormonausschüttung des Hypothalamus eingreifen. Auch die durch das Hormon kontrollierten Stoffwechselfparameter können die Hormonkonzentration beeinflussen.

2.6. Rhythmen der Hormonsekretion

Die Hormonsekretion verschiedener Hormone zeigt unabhängig von den jeweiligen hormonellen Regelkreisen eine jeweils spezifische basale Aktivität. Dabei ergibt sich bei einer Reihe von Hormonen ein mehr oder weniger ausgeprägter endogen-zirkadianer Rhythmus. Zirkadian heißen die periodischen Sekretionsmuster deshalb, weil ihre Periode bei Wegfallen aller tagesperiodischer Außeneinflüsse (Zeitgeber) vom 24-Stunden-Tag etwas abweicht. Sogenannte "Zeitgeber" synchronisieren die zirkadianen Rhythmen der Hormonsekretion, beim Menschen weniger der Licht-Dunkel-Wechsel als die Kenntnis der Uhrzeit und andere soziale Signale.

Cortisol und Katecholamine haben eine starke zirkadiane Komponente, das HGH und das Prolaktin werden eher vom Schlaf-Wach-Rhythmus

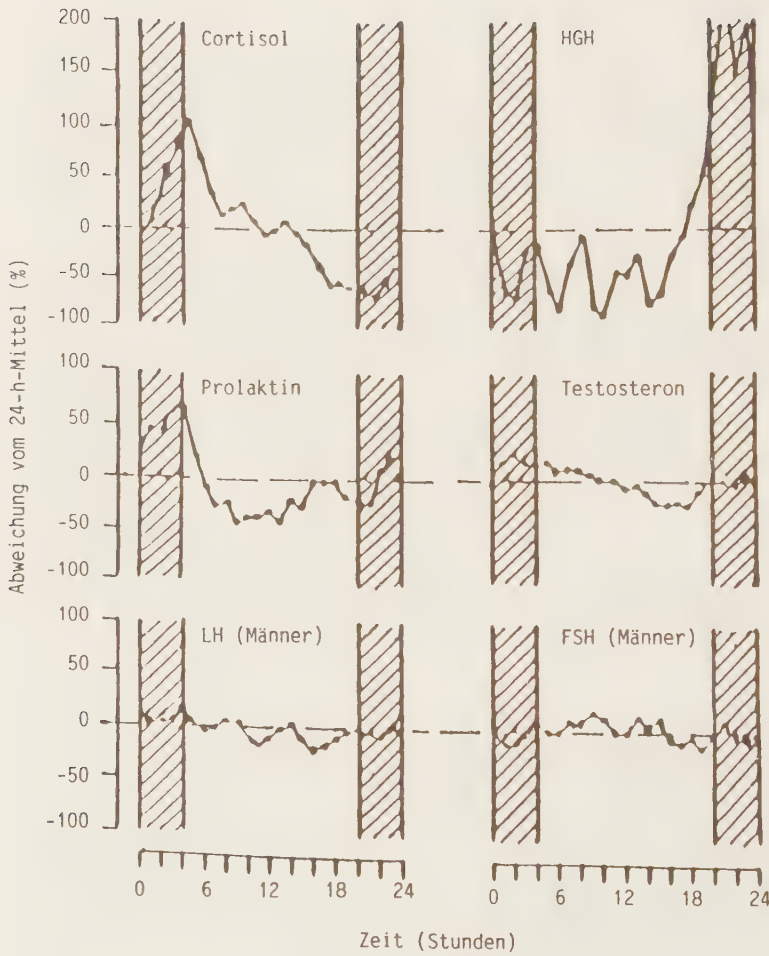


Abb. 1: Tagesvariationen der Plasmawerte von 6 Hormonen. Die Schlafzeit ist schraffiert.

(nach ASCHOFF 1978)

beherrscht, beim Testosteron ist nur eine schwache, beim LH und FSH ist keine zirkadiane Komponente festzustellen (vgl. jedoch weiter unten!).

Der Schlaf-Wach-Rhythmus verschiebt die Phasenlage hormoneller zirkadianer Rhythmen, so daß beim Vergleich der Rhythmen verschiedener Personen die unterschiedlichen Schlafgewohnheiten zu beachten sind (ASCHOFF 1978).

In Abb. 1 sind für einige Hormone die prozentualen Abweichungen vom Tagesmittel im Laufe von 24 h dargestellt. Bei der Besprechung der einzelnen Strebhormone wird auf das jeweils spezielle Sekretionsmuster eingegangen (vgl. Kapitel 3.2.).

An der Kontrolle der zirkadianen Periodizität sind hypothalamische und extra-hypothalamische nervöse Aktivitäten beteiligt (ANGELI 1974). Die Ausschaltung des Nucleus suprachiasmaticus im vorderen Hypothalamus, der auch von serotoninerger Neuronen, die ihre Zellkörper im Mittelhirn, der Pons und der Medulla haben, versorgt wird, zerstört den zirkadianen Rhythmus der adrenokortikalen Sekretion. Stoffe, die die zentrale Ausschüttung von Serotonin verhindern, haben den gleichen Effekt (GANONG 1983).

Noch einmal zu betonen ist, daß die Sekretionsmuster durch episodische Sekretion entstehen. Die Häufigkeit und die Dauer der Sekretionsepisoden und weniger die Änderung der Sekretionsrate ergeben den jeweiligen Hormonspiegel (WEITZMAN et al. 1971).

Die Sekretionsmuster der Hormone zeigen jahreszeitliche Unterschiede. Junge Männer haben im Winter höhere Plasmacortisolkonzentrationen (freies und gesamtes Cortisol) als im Sommer. Das ACTH verhält sich entsprechend (VAN CAUTER et al. 1981; TOUITOU et al. 1983 a). Bei älteren Menschen, sowohl bei Männern als auch bei Frauen, fehlt der jahreszeitliche Wechsel der freien und gesamten Cortisolkonzentration im Plasma. Der zirkadiane Rhythmus bleibt bei ihnen das Jahr über konstant (TOUITOU et al. 1983 a). Das gonadotrope Hormon LH, dessen Ausscheidungsmuster mit dem Stadium der Geschlechtsreife, dem Geschlecht, dem Menstruationszyklus der Frau und dem Schlaf-Wach-Rhythmus zusammenhängt (WEITZMAN 1974), hat sowohl bei jungen Männern - bei ihnen wurde im Sommer und Herbst auch ein zirkadianer Rhythmus festgestellt - als auch bei älteren Frauen einen jahreszeitlichen Rhythmus. Die höchsten Sekretionsamplituden mit den höchsten durch-

schnittlichen Plasmakonzentrationen (24 h) werden im April bis Mai gemessen. Daß die LH-Sekretion auch noch nach der Menopause ihre Rhythmizität beibehält, weist auf die Unabhängigkeit dieser hypophysären Funktion von der Gonadenfunktion hin (TOUITOU et al. 1983 b).

Bei Frauen in der Postmenopause sind das Dehydroepiandrosteronsulfat, das quantitativ wichtigste adrenale Androgen im Plasma, und dessen Metaboliten im Urin im Herbst/Winter gegenüber dem Frühjahr signifikant erhöht (DÉSLYPÈRE et al. 1983). Dieses Resultat widerspricht anscheinend dem vorher erwähnten Befund, daß bei älteren Frauen und Männern Cortisol keinen jahreszeitlichen Rhythmus zeigt (TOUITOU et al. 1983 a). Aber auch TOUITOU et al. (1983 a) evaluierten für ein anderes Steroid der Zona fasciculata, das ebenfalls von ACTH abhängige 18-OH-DOC, einen signifikanten Jahreswechsel sowohl bei jungen als auch bei älteren Menschen. Vielleicht nimmt im Alter die Sensibilität auf einen gegebenen ACTH-Stimulus selektiv für die Cortisolproduktion ab.

Es ist nicht weiter auszuführen, daß bei experimentellen Hormonuntersuchungen die zirkadianen und die jahreszeitlichen Aktivitätsschwankungen der Hormone berücksichtigt werden müssen.

3. Streß

3.1. "Allgemeines Adaptationssyndrom" und "Notfallreaktion des Sympathikus"

Der Begriff Streß ist hauptsächlich durch die Arbeiten von SELYE und CANNON geprägt worden. Während CANNON die Aktivierung des adrenergen Systems durch Streß erforschte, legte SELYE die Betonung mehr auf die bei den verschiedensten Belastungen gefundene Sekretion von Hypophyse und Nebenniere (SELYE 1946, 1953; CANNON 1932).

Streß bezeichnet SELYE als die Summe aller nichtspezifischen biologischen Erscheinungen - einschließlich Schädigung und Abwehr -, die durch die unterschiedlichsten "Stressoren" erzeugt werden. Allgemeiner Streß ist identisch mit "allgemeinem Adaptationssyndrom". Dabei geht er davon aus, "daß wir gegen alle gewöhnlichen Angriffe gegen Leib und Leben, denen der Mensch normalerweise ausgesetzt ist, gewappnet sind" (SELYE 1953). Die "hormonellen Abwehrreaktionen des Adaptationssyndroms", worunter die Sekretion von prophlogistischen (HGH und die Mineralokortikoide) und antiphlogistischen (ACTH und Glukokortikoide) Hormonen verstanden wird, sorgen für die "Unversehrtheit des Körpers" (vgl. 3.2.). Folgerichtig kann ein Versagen des Adaptationssyndroms zur Krankheit - Adaptationskrankheit, wie SELYE sie nennt - führen. Das Versagen besteht in einer nicht richtig arbeitenden Hypophyse und/oder Nebennierenrinde bzw. in einer Veränderung der Hormonsensibilität der Erfolgsorgane (SELYE 1953). Der therapeutische Ansatz besteht darin, "die natureigenen Abwehrmaßnahmen gegen Schädigung als solche - ganz abgesehen von ihrer Ursache - zu verbessern". Die balneologische Therapie wurde und wird unter diesem Aspekt diskutiert.

Nach CANNON (1932) regelt die "Notfallreaktion des Sympathikus" die Homöostase des menschlichen Organismus während starker und abrupter physischer oder psychischer Belastung. Im Kapitel 5.1. soll anhand neuerer Literatur besprochen werden, inwieweit diese Annahme auch für die thermische Belastung des Menschen zutrifft.

3.2. Streßhormone

Als Streßhormone werden heute die Hormone bezeichnet, die bei den unterschiedlichsten Belastungen verstärkt in den Kreislauf sezerniert werden. Dabei ist nicht zu übersehen, daß ihre hervorragende Rolle bei der Aufrechterhaltung der biochemischen und funktionellen Homöostase (CANNON 1932) während extremer, bisweilen die Integrität des Organismus bedrohender Reize auf ihrer zentralen Stellung der physiologischen Regulation überhaupt beruht.

Zu diesen Hormonen gehören das über die Aktivierung hypothalamischer Kerne und der damit verbundenen Erhöhung des CRF-Gehaltes vermehrte ACTH im Hypophysenvorderlappen und das dadurch wiederum stimulierte Cortisol der Nebennierenrinde. Zusammen mit dem ACTH werden das MSH, das LPH und die Endorphine in äquimolaren Mengen ausgeschieden (FINDLING und TYRRELL 1983).

Wegen der möglicherweise außerordentlich wichtigen Rolle der Endorphine sowohl für die endogene Schmerzunterdrückung als auch für die Thermoregulation sollen diese ausführlicher behandelt werden (3.3.). Weitere Streßhormone sind das HGH, das Prolaktin, die Schilddrüsenhormone und die Katecholamine.

Die allgemeinen Prinzipien der Synthese, der Sekretion und des Wirkungsmechanismus werden in Kapitel 2 kurz dargestellt. Hier sollen die wichtigsten Besonderheiten der einzelnen Streßhormone zusammengefaßt werden.

ACTH (Kortikotropin):

ACTH ist ein Peptidhormon mit 39 Aminosäuren, das zusammen mit anderen Peptiden (u.a. β -LPH, α -MSH, β -MSH und β -Endorphin) aus einem gemeinsamen Prohormon, dem Proopiomelanocortin, entsteht. Der primäre Effekt ist die Stimulierung der Glukokortikoide, der Mineralokortikoide und der Sexualhormone der Nebennierenrinde. Vermittelt wird die Förderung der Steroidsynthese über cAMP. Der Corticotropin Releasing Factor (CRF) des Hypothalamus ist ein Bindeglied der neuronalen Kontrolle, die ihren Ausdruck in der zirkadianen Rhythmik des ACTH-Sekretionsmusters findet. Die Konzentration von ACTH ist fröhmorgens noch vor dem Erwachen am höchsten, im Laufe des Tages und der Nacht sinkt sie wieder. Die zirkadiane Rhythmik der ACTH-Ausschüt-

tung steuert die Cortisolsekretion der NNR, ist selbst jedoch unabhängig vom jeweiligen Plasmacortisolspiegel. Sie ist auch bei primärer NNR-Insuffizienz (Morbus Addison) erhalten.

Allerdings rufen verschiedene Arten von Streß - u.a. Verletzungen, Schmerzen, akute Hypoglykämie und Kälteexposition - eine verstärkte ACTH-Sekretion der Hypophyse hervor, die den normalen zirkadianen Rhythmus überlagert. Die dadurch forcierte Cortisolsekretion hemmt ihrerseits zunächst in Abhängigkeit der Geschwindigkeit der Konzentrationsänderung des Plasmacortisolspiegels die ACTH-Stimulation durch den Stressor - schnelle negative Rückkoppelung. Später tritt eine vom absoluten Cortisolspiegel abhängige, "langsame negative Rückkoppelung" ein. Hochdosierte exogene Zufuhr von Glukokortikoiden hemmt die Streßantwort von ACTH.

Basale Konzentration morgens: ca. 10 - 20 pg/ml; manchmal nicht meßbar oder auch bis zu 100 pg/ml. RIA-Sensitivität: 5 - 20 pg/ml. HWZ: 7 - 12 Minuten (FINDLING und TYRRELL 1983).

C o r t i s o l :

Die Regulation der Sekretion von Cortisol wurde beim ACTH und in Kapitel 2 dargestellt. Nach der Sekretion in die Zirkulation wird das freie Cortisol zu 75 % an ein kortikosteroidbindendes α_1 -Globulin (CBG) und zu 15 % an Albumin gebunden. 10 % Cortisol bleiben frei. Nur diese etwa 1 $\mu\text{g/dl}$ Cortisol sind aktiv und in den ACTH-Regelkreis involviert. Das in der Leber produzierte CBG hat eine hohe Affinität zum Cortisol. Wird die Bindungskapazität von etwa 25 $\mu\text{g/dl}$ Cortisol überschritten, erfolgt ein schneller Anstieg des freien Cortisols. Albumin hat bezüglich des Cortisols zwar eine größere Kapazität, jedoch eine wesentlich geringere Affinität als CBG. Cortisol wird in der Leber hauptsächlich zu Tetrahydrocortisol und Tetrahydrocortison metabolisiert. 95 % der Cortisol- und Cortisonmetaboliten werden dort auch konjugiert. Davon werden 90 % über die Nieren ausgeschieden. Weniger als 1 % des Cortisols wird unverändert im Urin gefunden.

Zu den biologischen Effekten auf molekularer Ebene siehe Kapitel 2.4. Ergänzend ist zu den intrazellulären Glukokortikoidrezeptoren zu sagen, daß sie sowohl von Agonisten als auch Antagonisten besetzt werden können. Synthetische Glukokortikoide sind starke Agonisten,

das Aldosteron ist ein schwacher. Wegen der außerdem geringen Konzentration im Plasma hat letzteres daher kaum einen bedeutenden Glukokortikoideffekt. DOC, Testosteron und andere Hormone haben antagonistische bzw. teilweise agonistische und teilweise antagonistische Wirkungen, je nachdem ob sie allein oder zusammen mit einem stärkeren Agonisten im Plasma vorkommen. Sind diese Hormone in genügend hoher Konzentration z.B. zusammen mit Cortisol im Plasma, verdrängen sie diesen potenten Agonisten kompetetiv vom Rezeptor und wirken dadurch, relativ gesehen, antagonistisch. Dies könnte zumindest teilweise den von SELYE (1953) gefundenen "prophlogistischen Effekt" von DOCA erklären: Hohe Dosen von DOCA verdrängen das antiphlogistisch wirkende Cortisol vom Wirkort. Physiologisch hat DOC wegen der geringen Konzentration im Plasma wenig Bedeutung.

Generell hemmt Cortisol die DNA- und RNA-Synthese und damit die Proteinsynthese. In der Leber dagegen wird durch Cortisol RNA und Protein vermehrt produziert. Die Effekte auf den intermediären Stoffwechsel sind normalerweise gering. Im Hungerzustand erhält das Cortisol jedoch durch Erhöhung der Glukoneogenese in der Leber und durch vermehrten Substratabbau in der Peripherie einen genügend hohen Glukosespiegel im Plasma aufrecht. Im Muskel wird die Glukoseaufnahme und der Glukosemetabolismus gehemmt. Die Proteinsynthese ist vermindert, die Abgabe von Aminosäuren verstärkt. Im Fettgewebe führt Cortisol zu einer geringeren Glukoseaufnahme und zu einer verstärkten Lipolyse.

Die immunologischen Funktionen werden durch Cortisol im allgemeinen gehemmt. Die neutrophilen Granulozyten sind wegen vermehrter Knochenmarksfreisetzung und verringerter Auswanderung aus dem vaskulären System im Blut vermehrt vorhanden. Die Lymphozyten, die Monozyten und die eosinophilen Granulozyten sind im Blut erniedrigt. Die Migration der Entzündungszellen (neutrophile Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten) zum Ort der Läsion ist verlangsamt, die Funktion der B- und T-Lymphozyten unter Cortisol eingeschränkt.

Über die Sensibilisierung der Herzmuskulatur und der glatten Gefäßmuskulatur gegenüber Adrenalin und Noradrenalin erhöht Cortisol das HMV und den peripheren Gefäßtonus. Die mineralokortikoide Wirkungskomponente des Cortisols auf die Nierentubuli führt zu Natrium- und Wasserretention und zur Hypokaliämie. Zusätzlich wird über die

HMV-Erhöhung bzw. durch Direktwirkung des Cortisols die glomeruläre Filtration gefördert. Im Cortisolüberschuß bzw. -mangel treten an den verschiedensten Organsystemen Veränderungen auf, die hier jedoch nicht besprochen werden sollen.

Die heute üblichen Analyseverfahren des Plasmacortisols wie RIA, Fluorimetrie sowie Chromatographie erfassen das Gesamtcortisol (gebundenes und freies Cortisol). Fluorimetrische Verfahren messen um 2 - 3 µg/dl zu hohe Werte.

Normalwerte: 8⁰⁰ h : durchschnittlich 10 - 12 µg/dl
16⁰⁰ h : " 5 - 6 µg/dl
22⁰⁰ - 2⁰⁰ h: unter 3 µg/dl

Cortisolsekretionsrate: 8 - 25 mg/d

HWZ im Plasma: 70 - 90 min

(Literatur bei: TYRRELL und FORSHAM 1983).

Das Wachstumshormon (HGH):

HGH ist ein in den α-Zellen der Adenohypophyse gebildetes Polypeptid (191 AS), dessen Ausschüttung durch den Somatotropin-Releasing-Faktor und das Somatostatin gesteuert wird. Das 24-Stunden-Profil zeigt erhebliche intra- und interindividuelle Schwankungen. Gemeinsam ist allen Profilen eine nächtliche Sekretionsphase, während deren fast 70 % der täglichen Sekretionsmenge ausgeschüttet werden. Sie setzt etwa 1 - 4 Stunden nach dem Einschlafen ein. Die primäre Funktion von HGH ist, wie der Name schon impliziert, die Förderung eines linearen Wachstums. Die meisten wachstumsstimulierenden Effekte werden über die Somatomedine, kleine in der Leber gebildete Peptide, vermittelt; so z.B. die Stimulierung der Proteinsynthese über erhöhte Aminosäureaufnahme und den direkten Einfluß auf die Translation und Transkription der m-RNA. Verstärkte Freisetzung und Oxidation von Fettsäuren aus dem Fettgewebe - ebenfalls ein HGH-Effekt - fördern die proteinanabole Wirkung des Hormons. Über die Somatomedine wird in verschiedenen Geweben Glukose vermehrt aufgenommen. In hohen Dosen verschlechtert HGH jedoch die Glukoseutilisation. Die Sekretion des HGH wird durch die verschiedensten Faktoren beeinflusst: Physischer und psychischer Streß, metabolische Veränderungen wie postprandiale

Hyperaminoazidämie, relative Hypoglykämie und Hormone, u.a. GHRF, ACTH und Neurotransmitter.

HGH zirkuliert ungebunden im Plasma:

Sekretionsrate Erwachsener: 400 µg/d

Sekretionsrate junger Heranwachsender: 700 µg/d

Plasmakonzentration morgens: < 2 ng/ml

fastend: ≤ 5 ng/ml

(Literatur bei: FINDLING und TYRRELL 1983).

Das Prolaktin (PRL):

Prolaktin ist ebenfalls ein in der Adenohypophyse gebildetes Proteohormon (198 AS), das sich vermutlich zusammen mit HGH und HPL (Human Placental Lactogen) aus einem gemeinsamen Vorläuferhormon entwickelt hat. PRL teilt 16 % der AS-Reste mit HGH, 13 % mit HPL.

Sein Haupteffekt ist während der Schwangerschaft zusammen mit anderen Hormonen (Östrogen, Progesteron, HPL, Insulin und Cortisol) die Förderung zusätzlichen Brustwachstums zur Vorbereitung auf die Milchproduktion. Nach der Geburt steigt die Konzentration bis auf 200 ng/ml. Bei gleichzeitigem Absinken der Östrogen- und Progesteronkonzentrationen bewirkt es den Beginn der Laktation. Ansonsten scheint Prolaktin physiologisch wenig Bedeutung zu besitzen. Vermutlich initiiert es bisweilen metabolische Effekte von HGH.

Die Steuerung erfolgt vor allem durch den hemmenden Faktor (PIF), der wahrscheinlich mit Dopamin identisch ist. Die Sekretion ist episodisch. Während des Schlafes ist sie verstärkt, egal zu welcher Tageszeit der Schlaf stattfindet. Streß, z.B. Verletzungen, körperliche Arbeit und Hypoglykämie, sowie Brustwarzenreizung, auch nichtschwangerer Frauen, sind Stimuli der PRL-Sekretion.

Die Basalwerte Erwachsener variieren stark: durchschnittlich 9 ng/ml bei Frauen, 5 ng/ml bei Männern. Das Hormon wird zu 75 % über die Leber, zu 25 % über die Nieren ausgeschieden. HWZ im Plasma: ca. 50 min (Literatur bei: FINDLING und TYRRELL 1983).

Das TSH (Thyreotropin):

TSH ist ein Glykoprotein, bestehend aus den zwei nichtkovalent verbundenen α - und β -Untereinheiten. Die α -Untereinheit ähnelt der der anderen Glykoproteinhormone (FSH, LH und HCG), während die β -Untereinheit für die biologische und immunologische Spezifität verantwortlich ist. Sie bindet mit hoher Affinität an die Schilddrüsenrezeptoren, stimuliert die Jodidaufnahme, die Hormonsynthese und die Ausschüttung von T_4 und T_3 . Kontrolliert wird die TSH-Sekretion vom Thyreotropin-releasing-Hormon (TRH) des Hypothalamus. Die Konzentrationen der zirkulierenden Schilddrüsenhormone T_3 und T_4 haben im Sinne einer negativen Rückkoppelung einen modulierenden Effekt auf die TSH-Antwort nach TRH-Stimulation. Das Somatostatin, das HGH und die Glukokortikoide haben auf hypophysärer Ebene einen hemmenden Effekt auf die TSH-Ausschüttung. Obwohl die Schilddrüsenhormone bei der Thermogenese eine entscheidende Rolle spielen, wurde beim Menschen bisher keine verstärkte TSH-Ausschüttung während akuter oder chronischer Kälteexposition gefunden. Außer der insulin-induzierten Hypoglykämie hat Streß keinen direkten Einfluß auf die TSH-Sekretion beim Menschen.

Normale Plasmakonzentration: 1 - 10 μ U/ml

HWZ: 50 - 60 min

(Literatur bei: FINDLING und TYRRELL 1983).

T_3 , T_4 :

Die Synthese der Schilddrüsenhormone wurde in Kapitel 2 kurz besprochen, ihre extrathyroidale Regulation von Synthese und Sekretion ist im vorhergehenden Abschnitt erörtert worden. Es ist hier noch zu erwähnen, daß es unabhängig von TSH eine Autoregulation der Jodidaufnahme und Hormonsynthese gibt. Es kann hier jedoch nicht im einzelnen auf die verschiedenen Mechanismen eingegangen werden.

T_4 und T_3 sind im Plasma überwiegend an Proteine gebunden: 0,04 % des T_4 und 0,4 % des T_3 zirkulieren frei. Nur die freien Hormone zeigen biologische Aktivität, nehmen am negativen Rückkoppelungsmechanismus mit TSH teil und werden metabolisiert. Da die metabolisierten Schilddrüsenhormone eine wesentlich geringere Proteinaffini-

tät besitzen, werden sie im Gegensatz zu T_3 und T_4 schnell über die Nieren ausgeschieden. Die Schilddrüsenhormone sind zu 70 % an TBG (Thyroxin-bindendes Globulin) gebunden, das zwar die geringste Plasmakonzentration der bindenden Proteine (1 - 2 mg/dl), jedoch die höchste Affinität zu den Schilddrüsenhormonen ($T_4 > T_3$) besitzt. Das Thyroxin-bindende Präalbumin (TBPA: 25 mg/dl) ist mit 20 % des Gesamt- T_4 beladen. An Albumin sind 10 % von T_4 und 30 % von T_3 gebunden. Bei normal funktionierendem Regelkreis führen erhöhte oder verminderte TBG-Konzentrationen zwar zu entsprechend erhöhtem bzw. erniedrigtem Gesamthormonbestand im Plasma, jedoch nur zu vorübergehender Änderung der freien Hormonspiegel.

Die Schilddrüse sezerniert hauptsächlich T_4 . Der größte Teil des Hormons wird in der Peripherie über eine progressive Dejodination metabolisiert. Dabei entsteht im ersten Schritt, je nachdem ob der innere oder äußere Phenolring dejodiert wird, das inaktive rT_3 (reverse T_3) oder das noch potentere T_3 . 80 % des gesamten T_3 werden auf diese Weise gebildet. Die weiteren Abbauprodukte haben keine biologische Aktivität mehr und werden schnell ausgeschieden. Wegen der hohen Affinität zu TBG ist T_4 weitgehend auf das intravasale Volumen beschränkt. Es stellt hier den größten "Pool" der Schilddrüsenhormone dar. Die Leber, die Nieren und die Muskulatur konzentrieren die Schilddrüsenhormone am meisten, während im Gehirn und in den Gonaden nur wenig T_3 und T_4 vorkommt.

Die Wirkung der Schilddrüsenhormone auf molekularer Ebene ist in Kapitel 2 kurz geschildert. Allgemein wird der Grundumsatz gesteigert. Vermutlich sekundär sind die Effekte auf den Kohlenhydrat-, Fett- und Proteinstoffwechsel. Die durch die Schilddrüsenhormone geförderte Glykogenolyse und die Glukoneogenese stehen vermutlich im Zusammenhang mit der kompensatorischen Regeneration von verbrauchtem ATP. Die Lipolyse wird wahrscheinlich über einen permissiven Effekt auf die Katecholaminantwort gefördert. Am kardiovaskulären System haben T_3 und T_4 katecholaminähnliche Wirkungen; Beispiel: chronotroper und inotroper Effekt am Herzen durch Vermehrung der Katecholaminrezeptoren am Herzmuskel. Schilddrüsenhormone sind für einen normalen Antrieb von Hypoxie und Hyperkapnie auf das Atemzentrum vonnöten. Die Erythropoese wird durch sie erhöht. In den Erythrozyten

nimmt das 2,3-Diphosphoglyzerat zu, was eine verstärkte O_2 -Abgabe vom Hämoglobin an das Gewebe erlaubt. Darüberhinaus haben die Schilddrüsenhormone fördernde Wirkung auf den Metabolismus anderer Hormone sowie spezifische Effekte auf die Muskulatur und das Skelettsystem.

HWZ: T_4 6 - 11 d

T_3 1 - 1,3 d

Plasmakonzentration: T_4 80 ng/ml, T_3 1,5 - 2,5 ng/ml

(Literatur bei: GREENSPAN und RAPOPORT 1983).

Katecholamine:

Die Synthese der Katecholamine aus der Aminosäure Tyrosin ist in Kapitel 2 dargestellt.

Noradrenalin ist der chemische Überträger an den meisten sympathischen postganglionären Nervenendigungen. Das NNM ist im Prinzip ein zu sekretorischen Zellen - den chromaffinen Zellen - umgewandeltes Ganglion. Die postganglionären Neuronen haben ihre Axone verloren und sind zu den erwähnten sekretorischen Zellen geworden. Sie werden weiterhin von präsynaptischen sympathischen Nervenfasern innerviert, die als Überträgersubstanz Azetylcholin in den synaptischen Spalt sezernieren. Ein Teil der chromaffinen Zellen wird überwiegend durch Blut versorgt, das zuvor die Kapillaren der kortikalen Zellen durchströmt hat, bei den übrigen chromaffinen Zellen überwiegt die direkte Blutversorgung. Da das Enzym PNMT, das die Umwandlung von Noradrenalin in Adrenalin katalysiert, von den adrenokortikalen Steroiden, die im NNM in der 100-fachen systemischen Konzentration vorliegen, induziert wird, trägt dieses Durchblutungsmuster zur Entstehung des typischen Verhältnisses der Adrenalin- und NoradrenalinKonzentration im Venenblut der Nebenniere bei. Beim Menschen bestehen normalerweise ca. 80 % der Katecholamine im NNM-Sekret aus Adrenalin. Physischer und psychischer Streß führen zur Stimulation des NNM, z.B. körperliche Arbeit, Schmerzen, Angst, Kälte und Hitze. Starke Hypoglykämie und die meisten anderen Stimuli fördern die Noradrenalin- stärker als die Adrenalinsekretion. Anoxie und Asphyxie bewirken das Gegenteil.

Im Blut sind die Katecholamine locker an Albumin gebunden ($K_d \approx 10^{-7}$). Adrenalin und Noradrenalin werden von der Katechol-O-Methyltransferase (COMT) und der Monoaminoxidase (MAO) durch Methylierung bzw. Oxidation zu biologisch inaktiven Produkten abgebaut. Darüberhinaus werden die Katecholamine und deren Metaboliten an Sulfat und Glukuronid konjugiert oder unverändert über die Nieren ausgeschieden. Die Vanillinmandelsäure (VMS) ist beim Menschen der mengenmäßig dominierende Katecholaminmetabolit im Harn. Die in die Synapsen der adrenergen Nerven sezernierten Katecholamine werden zu 85 - 90 % sehr schnell wieder in die Nervenendigungen aufgenommen. Die zirkulierenden Amine werden von extraneuralem Gewebe aus dem Blut entfernt und überwiegend durch die COMT metabolisiert. Die HWZ im Plasma ist kleiner als drei Minuten.

Die Katecholamine üben ihre Effekte über α_1 -, α_2 -, β_1 -, und β_2 -Rezeptoren aus. Sie haben jedoch unterschiedliche Affinität zu den einzelnen Rezeptortypen. Die Rolle des cAMP als "second messenger" wird in Kapitel 2 beschrieben. Zur Rezeptorhormonkomplexbildung vgl. ebenfalls Kapitel 2. Über die β_1 -Rezeptoren wird die Kontraktionskraft des Myokards und die Herzfrequenz erhöht. Die glatte Gefäßmuskulatur kontrahiert sich durch Erregung der α_1 -Rezeptoren. Adrenalin erregt α_1 - und β_2 -Rezeptoren. Letztere wirken vasodilatatorisch. Je nach Ausgangstonus der Gefäße überwiegt bei Adrenalin die eine oder andere Komponente. An den Gefäßen der Muskulatur wirkt Adrenalin dilatatorisch. Die Katecholamine regeln außerdem die Aktivität glatter Muskelzellen anderer Gewebe: Uterus, Intestinum, intestinale Sphinkteren, Harnblase, Bronchien und Pupillen. Ihre metabolischen Effekte sind verstärkte O_2 -Aufnahme und Wärmeproduktion, beschleunigte Glykogenolyse im Herzmuskel und in der Leber und Mobilisierung freier Fettsäuren aus dem Fettgewebe. Vermutlich werden diese Effekte über β -Rezeptoren hervorgerufen. Auf zwei Ebenen spielen die Katecholamine eine Rolle bei der Regulation und Integration der Hormone. Im ZNS scheinen die hypothalamischen Releasing-Hormone unter der Kontrolle des sympathischen Nervensystems zu stehen. In der Peripherie wird die Sekretion von Renin durch die juxtaglomerulären Zellen der Niere über β -Rezeptoren vom Sympathikus gesteuert. Die B-

und A-Zellen des Pankreas werden durch die Katecholamine in ihrer Sekretionsleistung gehemmt. Die Katecholamine fördern die Ausschüttung von Thyroxin, Kalzitinin, Parathormon und Gastrin über einen β -Rezeptor-vermittelten Mechanismus.

Basalwerte: Adrenalin: 25 - 100 pg/ml

Noradrenalin: 150 - 400 pg/ml

Bei Hypertonie kann Noradrenalin erhöht sein: 200 - 500 pg/ml (Literatur bei: GOLDFIEN 1983).

3.3. Streß und Endorphine

Heute ist bekannt, daß die Endorphine zusammen mit ACTH eine gemeinsame Vorstufe, das Proopiomelanocortin, besitzen. β -LPH, wovon β -Endorphin ein Teil ist, zeigt die gleiche sekretorische Dynamik wie ACTH. Es wird zusammen mit ACTH in äquimolaren Mengen von den kortikotropen Zellen des HVL sezerniert und bei Streß, Hypoglykämie vermehrt ausgeschieden. Durch Glukokortikoide wird es supprimiert. Normale Konzentrationen im Plasma von β -LPH sind 10 - 40 pg/ml. Für β -Endorphin werden sehr variable Angaben gemacht, vor allem wegen der Kreuzreaktion der Antiseren mit β -LPH (FINDLING und TYRRELL 1983). Studien mit dem Morphinantagonisten Naloxon ergaben wertvolle Hinweise auf die physiologische Rolle der endogenen Opiate beim Menschen. Naloxon produziert eine Hypothermie. Die durch Akupunktur erzeugte Analgesie kann durch Naloxon aufgehoben werden. Auch beim Menschen scheinen die β -Endorphine die streßinduzierte Sekretion der Hypophysenvorderlappenhormone zu beeinflussen. So hemmt Naloxon den HGH-Anstieg bei körperlichem Übungsstreß, die ADH-Stimulation durch Orthostase und den PRL-Anstieg (nicht den Kortikoid- und HGH-Anstieg) bei einer Gastroskopie. Der Anstieg von ACTH und der Glukokortikoide bei einem Schmerztest wurde durch Naloxon verstärkt. Dagegen konnte die Erhöhung der Blutspiegel von PRL, HGH oder der CS durch Hypoglykämie von Naloxon nicht beeinflußt werden. Naloxon verschlimmerte in hohen Dosen postoperative Schmerzen. Erhöhte Plasmakonzentrationen

der β -Endorphine fand man bei der Geburt und bei einer insulininduzierten Hypoglykämie (Literatur bei: MILLAN 1981). Auch körperliche Arbeit geht mit einem plasmatischen Anstieg der immunreaktiven Endorphine (β -Endorphin und β -Lipotropin) einher (COLT et al. 1981; FARRELL et al. 1982). Die physiologische Rolle während körperlicher Arbeit ist jedoch noch unklar. Da pharmakologische Studien Effekte auf die Körpertemperatur nachwiesen (Literatur bei: KELSO et al. 1984), ist zu vermuten, daß die Endorphine bei der Temperaturregulation eine Rolle spielen. Fahrradergometerbelastung über 120 min ergab unter thermoneutralen (24°C, 50 % rel. LF) und heißen (35°C, 50 % rel. LF) Bedingungen bei normal hydrierten und dehydrierten Versuchspersonen einen deutlichen Anstieg von β -Endorphin bzw. β -LPH im Plasma. Besonders ausgeprägt war der Anstieg bei der dehydrierten Gruppe in der heißen Umgebung. Er verhielt sich in beiden Gruppen parallel zur Erhöhung der Rektaltemperatur (KELSO et al. 1984).

4. Thermophysiologie

4.1. Physikalische Bedingungen

Der Wärmeaustausch erfolgt beim Menschen auf vier verschiedenen Transportwegen: Wärmeleitung (Konduktion), Wärmemitführung (Konvektion), Strahlung und Kondensation. Ist die Luft das umgebende Medium, so überwiegt bei "Behaglichkeitstemperaturen" die Strahlung und die Konvektion. Mit zunehmender Umgebungstemperatur muß der dann in den Körper durch Konduktion, Konvektion und Strahlung gerichtete Wärmetransport durch Schwitzen ausgeglichen werden. Pro Gramm verdunsteter Flüssigkeit werden dem Körper ca. 2320 Joule (580 kcal) entzogen. Im Wasser sind Konvektion und Leitung die maßgeblichen Wege der Wärmeübertragung, im breiigen Medium fällt die Konvektion fast ganz weg. Der Entwärmungsmechanismus des Schwitzens verliert im Wasser seine Wirksamkeit.

An der obersten Schicht der Haut besteht ausschließlich ein konduktiver Wärmetransport. Im Körper stehen Konvektion und Konduktion im Rahmen der Thermoregulation in einem variablen Verhältnis zueinander. Der anatomische Aufbau der verschiedenen Körperschichten, ihre Durchblutungsverhältnisse und die funktionelle Variabilität ihrer Durchblutung bestimmen den jeweiligen Anteil der beiden Transportformen am gesamten Wärmetransport. "Der Wärmeaustausch in und zwischen diesen Schichten erfolgt bekanntlich je nach Vorhandensein und Funktionszustand von Blutgefäßen in unterschiedlichem Ausmaß durch Wärmeleitung oder durch konvektiven Transport. Dabei folgen die beiden Transportmechanismen, was ihren Richtungsvektor betrifft, verschiedenen Gesetzen: Die Leitung richtet sich nur nach den räumlichen Temperaturunterschieden. Die Konvektion dagegen folgt der Richtung des Blutstroms, der sich in verschiedene mehr oder weniger unabhängige Versorgungsgebiete aufteilt. Jede Teilversorgung schließt Gefäßabschnitte und Strömungsrichtungen senkrecht zur Hautoberfläche und parallel zu ihr ein. Der örtliche Beitrag zur Wärmebilanz hängt von den stromaufwärts herrschenden Temperaturverhältnissen und natürlich von Kaliber und Geschwindigkeit der Strömung ab" (DIRNAGL 1977).

Aus dem bisher Gesagten wird klar, daß die Temperatur eines therapeutischen Therapeutikums nicht als Dosisgröße dienen kann. Ganz offensichtlich wird dies, wenn man bedenkt, daß man sich in 50°C heißem Wasser höchstens einige Sekunden, in der Sauna bei 100°C aber gut 15 Minuten aufhalten kann. "Als Dosisgröße für thermische Behandlungsverfahren ist daher nicht die Temperatur, sondern die pro Zeiteinheit in ein bestimmtes Gewebevolumen transportierte Wärmemenge anzusehen, m.a.W. die Wärme-Dosisrate" (DIRNAGL 1977). Wichtig ist auch, ob die thermische Belastung über die Haut führt und daher die Thermorezeptoren erregt, oder ob wie bei der Hochfrequenztherapie die kutanen Thermorezeptoren nur wenig beeinflußt werden. Die Wärmeprofile innerhalb des Körpers sind daher je nach Art der thermischen Belastung sehr unterschiedlich. Bei konduktiver Hyperthermie über die Haut z.B. ist die Temperatur in der Körperschale zunächst hoch im Vergleich zum Kern, bei einer Hochfrequenzbehandlung kann der Körperkern rascher aufgeheizt werden als die Peripherie (GEHRKE und DREXEL 1980; BÜHRING 1984).

4.2. Thermorezeption und -regulation

Durch thermoregulatorische Prozesse kann der Körperkern des Menschen bei sich ändernden Umgebungstemperaturen in gewissen Grenzen temperaturkonstant gehalten werden. Im Gegensatz zu dieser annähernden Homoiothermie des Körperkernes weisen die Körperdecke und die Extremitäten (Körperschale) poikilotherme Eigenschaften auf. Bei hohen Außentemperaturen besteht zwischen Kern und Schale nur eine geringe Temperaturdifferenz, während bei Kälte ein starkes Temperaturgefälle zwischen dem homoiothermen Kern und der Körperschale besteht. Die Homoiothermie des Kerns wird bei Kältebelastung durch zwei Mechanismen aufrecht erhalten: Die Vasokonstriktion der Hautgefäße vermindert den konvektiven Abtransport der Wärme aus dem Körperinneren und reduziert dadurch die Wärmeabgabe über die Körperoberfläche (physikalische Regulation). Ab einer "kritischen Temperatur" - beim nackten, ruhenden Menschen beträgt sie bei Luft als umgebendem Medium 26°C - kann einer weiteren Abkühlung nur durch chemische Wärmebildung

entgegengewirkt werden (chemische Thermoregulation). Dazu gehören das Kältezittern und die zitterfreie Thermogenese. Beim Säugling wird das sog. braune Fettgewebe durch β -adrenerge Stimulation zur erhöhten Stoffwechselaktivität veranlaßt.

Bei der Wärmebelastung müssen die vorhandenen Entwärmungsmechanismen die Wärmezufuhr und die nach der RGT-Regel anfallende endogene Wärmeproduktion ausgleichen, um ein Ansteigen der Körperkerntemperatur zu verhindern. Zunächst kann durch die Vasodilatation der Haut (vgl. 5.1.1.2., S. 54) mit dem Blutstrom vermehrt Wärme aus dem Körperinneren an die Umgebung abgegeben werden. Mit dem schließlich einsetzenden Schwitzen und der damit verbundenen Verdunstung wird dem Körper je nach Luftfeuchtigkeit und Luftgeschwindigkeit eine mehr oder weniger erhebliche Energiemenge entzogen. Zu Beginn der Schweißsekretion tritt eine weitere Vasodilatation ein.

Die Thermoregulation wird von übergeordneten hypothalamischen Strukturen gesteuert. Thermorezeptoren von Haut, Rückenmark, Abdominalbereich und anderen Körperregionen schicken ihre Afferenzen über die entsprechenden Nerven und den Tractus spinothalamicus zum Thalamus, der in sensorische Rindengebiete projiziert und Verbindungen mit dem Hypothalamus, der Formatio reticularis und dem limbischen System aufnimmt. Über diese Projektionen haben thermische Afferenzen aus der Peripherie Einfluß auf den Wachheitsgrad, den Muskeltonus und die für die Feinmotorik wichtige Reflexerregbarkeit (Formatio reticularis) sowie auf die Affektbetontheit (limbisches System). Umgekehrt ist dadurch möglich, daß physische Anspannung den "Sollwert" der Thermoregulation erhöht. Im Hypothalamus werden die thermosensorischen Afferenzen aus der Körperperipherie und dem Körperinneren integrativ verarbeitet. Dabei ist zu beachten, daß der Hypothalamus selbst thermosensible Areale besitzt. Die Integration der Afferenzen erfolgt multiplikativ. Beim Menschen hat die Haut das größere thermoregulatorische Gewicht. Mit abnehmender Größe einer Spezies verschiebt sich die Gewichtung auf die körpertiefen Temperaturen (vgl. 5.1.1.1.). Der Hypothalamus seinerseits beeinflußt über das vegetative Nervensystem und das Endokrinium anhand des Vergleichs vom "Sollwert" mit dem durch die multiplikative Integration erhaltenen "Istwert" die Stellglieder der Thermoregulation im kardiovaskulären System und

im Stoffwechsel. Das biochemische Substrat und die neurophysiologischen Funktionen dieses biokybernetisch ausgedrückten Zusammenhanges sind noch Gegenstand wissenschaftlicher Erforschungen. Diskutiert wird die Rolle der Monoamine (Noradrenalin, Serotonin, Dopamin u.a.), Na^+ - und Ca^{2+} -Ionen, der Prostaglandine, des cAMP und anderer Substanzen als Mediatoren der thermoregulatorischen Prozesse in der präoptischen Region des Hypothalamus (GOLDFIEN 1983; GOLENHOFEN 1971; MÜLLER-LIMMROTH 1980; BÜHRING 1984; BRÜCK 1976; BERNHEIM et al. 1979).

5. Hormonelle Reaktionen auf thermische Belastung

Im wesentlichen beruhen die Erkenntnisse über hormonelle Reaktionen im menschlichen Körper auf Bestimmungen der Hormonaktivität im Blutplasma bzw. im Urin. Bis zur Einführung kommerziell erhältlicher Radio-Immuno-Assay-Kits, die eine exakte Spezifizierung der Hormone sowie die genaue Quantifizierung von deren Aktivität erlauben, war man hauptsächlich auf indirekte Methoden der Erfassung von Hormonwirkungen angewiesen: Messungen des Energieumsatzes (Schilddrüse), Wasserbilanz (ADH), histologische Untersuchungen der Schilddrüse und der Nebenniere, Blutbildveränderungen (Nebennierenrinde) u.a. In den theoretischen Erörterungen der Wirkungsweise der Thermotherapie, insbesondere der Wärmebehandlungen, wurde das Konzept des AAS (allgemeines Adaptationssyndrom) von SELYE (1953) aufgegriffen und als allgemeines Wirkprinzip postuliert. Mittels des Eosinophilentestes von THORN (1948) sowie auch Messungen der 17-Ketosteroid-Ausscheidung durch die Nieren sollte die Wirkung verschiedener Verfahren therapeutischer Wärmeanwendung auf die Hypophysen-Nebennieren-Achse exploriert werden.

WIEDEMANN (1971) gibt eine Übersicht über die sich widersprechenden Forschungsergebnisse, die nur teilweise eine Stimulierung der Hypophyse bzw. Nebennierenrinde dokumentierten (Literatur bei: WIEDEMANN 1971). Damals wurde auch die Hypothese der durch Wärmewirkung hervorgerufenen Sensibilisierung des Zielgewebes gegenüber Cortisol als Ausdruck einer erhöhten Utilisation diskutiert (SAYERS 1950; FELLINGER und SCHMIDT 1953; BALAZ et al. 1965).

COLLINS und WEINER (1968) fassen in einer Arbeit über die endokrinen Reaktionen des tierischen und menschlichen Körpers auf Hitzeexposition den damaligen Wissensstand zusammen: Die Aktivität der Schilddrüse (Radiojodaufnahme) ist abhängig von der Intensität der Hitzebelastung. Mäßig warme Umgebungstemperaturen (27 - 34°C) hemmen die Schilddrüsenfunktion, was mit der einhergehenden Verminderung des Grundumsatzes in heißen Klimaten überlebenswichtig sein könnte, wohingegen extreme Erhöhung der Körpertemperatur in Tierexperimenten

die Schilddrüsenaktivität steigert und die Sauerstoffaufnahme erhöht. Adrenalin wird beim Menschen durch mäßige Wärme vom Nebennierenmark anscheinend nicht verstärkt sezerniert. Das Exkretionsmuster der Kortikosteroidmetaboliten im Urin nach Hitzebelastung scheint auf unveränderte bzw. erniedrigte Sekretion der Glukokortikoide hinzuweisen. Aus mehreren hier nicht erläuterten Gründen halten COLLINS und WEINER die Aussagekraft der Exkretionswerte im Urin jedoch für wenig relevant. Im Blut fanden sie bei Experimenten an Tieren nach schneller und entsprechend starker Anhebung der Körpertemperatur einen deutlichen Anstieg der 17-Hydroxykortikoide. An Hitze akklimatisierte Individuen scheinen eher erniedrigte Plasmakortikoidspiegel aufzuweisen. Aldosteron ist an der Regulation des Salzverlustes über die Nieren und die Schweißdrüsen des Menschen während der Hitzeexposition beteiligt. Wahrscheinlich ist bei hohem Natriumchloridverlust über den Schweiß das Renin-Angiotensin-System für die Kontrolle des Aldosteronspiegels verantwortlich. Das antidiuretische Hormon wird bei Hyperthermie verstärkt sezerniert, auch bei positiver Wasserbilanz. Als ADH-Stimulus werden Veränderungen des osmotischen Druckes und des Volumens der Extrazellulärflüssigkeit diskutiert.

Über den Stand der Erforschung hormoneller Reaktionen beim Menschen nach akuter Kälteexposition ist folgendes zu vermerken: Die Sekretionssteigerung der Katecholamine spielt beim Menschen eine wichtige Rolle bei der metabolischen und kardiovaskulären Antwort auf akute Kälteexposition (ARNETT und WATTS 1960; BUDD und WARHAFT 1966; JOY 1963; STEIN et al. 1949; SUZUKI et al. 1967). Dabei ist auffallend, daß mit zunehmender Intensität der Kältebelastung der Adrenalinanteil aus dem sympathisch stimulierten Nebennierenmark wächst. Mit Tierexperimenten (EGDAHL und RICHARDS 1956; WILSON und HEDNER 1966) übereinstimmend haben SUZUKI et al. (1967) beim Menschen einen signifikanten Plasmacortisolanstieg nach einstündiger Kälteexposition (10 - 15°C) feststellen können. Die Ergebnisse über eine Kältestimulierung der Hypophysen-Schilddrüsen-Achse sind widersprüchlich. An Tieren wurde eindeutig eine erhöhte Schilddrüsenaktivität beobachtet, die vermutlich auf eine Steigerung der TSH-Sekretion zurückzuführen ist (Literatur bei: GOLSTEIN-GOLAIRE et al. 1970), während beim Menschen einige Forscher (ERMANS et al. 1966; FISHER und ODELL 1969;

GOLSTEIN-GOLAIRE et al. 1970) eine Stimulierung der Schilddrüse nach Kälteexposition verifizierten, andere diesen Befund nicht erheben konnten (BERG et al. 1966; ODELL et al. 1967, 1968; WILSON et al. 1970). Das Wachstumshormon blieb bei BERG et al. (1966) unverändert, OKADA et al. (1970) stellten starke Anstiege in der Wiedererwärmungsphase fest.

In den folgenden Ausführungen soll das aktuelle Wissen zusammengefaßt werden.

5.1. Das sympathiko-adrenomedulläre System

In der thermoregulatorischen Antwort auf Kälte- und Wärmeexposition spielt das sympathiko-adrenomedulläre System im wesentlichen eine zweifache Rolle: Erstens ist es an der kardiovaskulären Reaktion auf thermische Belastung sowohl in der Form des Neurotransmitters Noradrenalin als auch in der Form des vom Nebennierenmark ausgeschiedenen Adrenalins entscheidend beteiligt, zweitens trägt es zur Aufrechterhaltung der metabolischen Erfordernisse während Hitze- und Kältestreß bei. Darüberhinaus wird die Rolle der Katecholamine als Vermittlersubstanzen thermoregulatorischer Prozesse im Gehirn diskutiert.

5.1.1. Thermoregulation, kutane Gefäßregulation und kardiovaskuläre Reaktionen

Neben der chemischen Wärmeregulation, ohne die es ab einer "kritischen Temperatur" der Haut von 26°C zur Auskühlung kommen würde (ASCHOFF 1971) ist die Durchblutungsregulation der Haut wichtigstes Element der Thermoregulation (vgl. Kapitel 4). Die Bedeutung der Haut ist an der großen Schwankungsbreite ihres Blutdurchflusses zu ermessen, der abhängig von thermoregulatorischer Situation und thermischem Reiz von nahezu totaler Drosselung bis ca. 3 l/min schwanken kann. Hauptmechanismus ist neben humoralen, lokalchemischen und lokalmechanischen Faktoren die nervale Beeinflussung der Gefäßweite über sympathische Bahnen (s. GOLENHOFEN 1971). Mit der Änderung

der Durchblutungsgröße der Haut gehen kardiovaskuläre Umstellungen einher, die durch den direkten Einfluß der Sympathikotonusänderung bzw. durch kompensatorische Mechanismen wie den Barorezeptorenreflex hervorgerufen werden.

5.1.1.1. Die akute Kälteeinwirkung auf das sympathiko-adrenomedulläre System des Menschen

Sie wurde in Expositionsstudien unterschiedlichster Art untersucht, z.B. in Klimakammer, Immersion und Cold-pressure-Test. Hinsichtlich der kutanen Gefäßregulation und der kardiovaskulären Reaktionen stellt sich u.a. die Frage nach der Bedeutung der nervalen Katecholaminfreisetzung dahingehend, ob die Sekretion der Nebenniere überhaupt eine Rolle spielt und wenn ja, unter welchen Bedingungen. JOHNSON et al. (1977) haben die Noradrenalinreaktionen beim Menschen in kaltem Wasser untersucht. Sechs gesunde Männer zwischen 23 und 48 Jahren stellten sich als Versuchspersonen zur Verfügung. Geschwindigkeit und Muster der Noradrenalinsekretion wurden im Plasma vor, während und nach einem 60minütigen, 10°C kühlen Bad mit daran anschließender Wiedererwärmung in 27°C - 40°C warmem Wasser analysiert. Nach zweiminütigem Bad war die durchschnittliche NoradrenalinKonzentration von 359 ± 32 auf 642 ± 138 pg/ml angestiegen, um dann mit weiterer Abkühlung nach 45 Minuten ihr Maximum von durchschnittlich 1171 ± 226 pg/ml zu erreichen. Der Energieumsatz stieg etwa auf das Dreifache des Ausgangswertes an. In der Wiedererwärmungsphase fiel die Konzentration von Noradrenalin nach einem kurzen initialen Anstieg innerhalb von 30 Minuten auf den Ausgangswert zurück. Obwohl die Kerntemperatur T_{rektal} erst nach 15minütiger Wiedererwärmung ihr Minimum von 34,68°C erreichte, war schon nach 8 Minuten ein deutliches Sinken der NoradrenalinKonzentration zu verzeichnen. Der Energieumsatz sank parallel dazu (Abb. 2). Durchschnittlich nahm während der Abkühlung die Kerntemperatur um $2,3 \pm 0,8^\circ\text{C}$ ab, wobei eine deutliche negative Abhängigkeit von der Unterhautfettschicht festgestellt wurde. Entsprechend geringer war bei Versuchspersonen mit dickerer Hautschicht der Anstieg von Noradrenalin und des Energieumsatzes. Da die Konzentration von Noradrenalin im Plasma schon zu



Abb. 2: Plasmanoradrenalin, Energieumsatz, Kerntemperatur (T_{rektal}) von sechs Probanden, die 60 min in 10°C kühlem Wasser badeten und anschließend schnell wiedererwärmt wurden.

(nach JOHNSON et al. 1977)

Beginn des Bades stark anstieg, ist klar, daß ein Sinken der Kerntemperatur als Stimulus für den initialen Zuwachs von Noradrenalin nicht in Frage kommt. Erst nach etwa 15 Minuten setzte ein gleichmäßiges Sinken der Kerntemperatur ein, das jetzt mit dem Noradrenalinanstieg positiv korrelierte. Der Energieumsatz erhöhte sich, bis auf einen kurzen von der NoradrenalinKonzentration unabhängigen Anstieg, parallel zur Konzentrationszunahme des Hormons (Abb. 3, Abb. 4). Andererseits war, wie oben schon ausgeführt, die zentrale Hypothermie in der Wiedererwärmungsphase kein ausreichender Stimulus zur Aufrechterhaltung einer nennenswerten Noradrenalinsekretion. JOHNSON et al. (1977) nehmen an, daß Haut und Kerntemperatur nicht additiv auf die Noradrenalinsekretion, sondern multiplikativ nach der Formel von HAYWARD et al. (1977) wirken:

$$NA = 10,8 (T_H - 42,2) (T_{\text{rektal}} - 41,4)$$

für $NA \geq 333$ und ≤ 1171 pg/ml

(NA = NoradrenalinKonzentration in pg/ml; 10,8 = Koeffizient für den Konzentrationsanstieg von Noradrenalin pro °C Sinken von Haut- und Kerntemperatur; 42,2 = Referenzwert der durchschnittlichen Hauttemperatur; 41,4 = Referenzwert der Rektaltemperatur).

Danach wird der Hauttemperatur bei der Aktivierung des sympathischen Nervensystems durch Kälte das größere Gewicht zugesprochen.

WEEKE und GUNDERSEN (1983) widersprechen dieser Feststellung aufgrund ihrer Ergebnisse der Serumkonzentrationen von Noradrenalin nach zentraler Abkühlung, die sie an zehn männlichen Versuchspersonen unter Ruhebedingungen durch Verzehr von 3/4 l Eis innerhalb von 90 Minuten und gleichzeitigem Bad bei einer Wassertemperatur von $31,7 \pm 0,3^\circ\text{C}$ erzeugten. Die Kerntemperatur sank durchschnittlich um $0,86 \pm 0,11^\circ\text{C}$. Dabei stieg der Noradrenalin Spiegel von 269 pg/ml auf ca. das Zweieinhalbfache an. Adrenalin war etwa 50 % höher (nicht signifikant). Wendet man jedoch auf die Daten von WEEKE und GUNDERSEN die von JOHNSON et al. (1977) empfohlene Gleichung nach HAYWARD an, so stimmt die dadurch erhaltene Vorausschätzung der zu erwartenden NoradrenalinKonzentration mit dem tatsächlichen Ergebnis annähernd überein. Die eher im unteren Bereich der thermoneutralen Zone liegen-

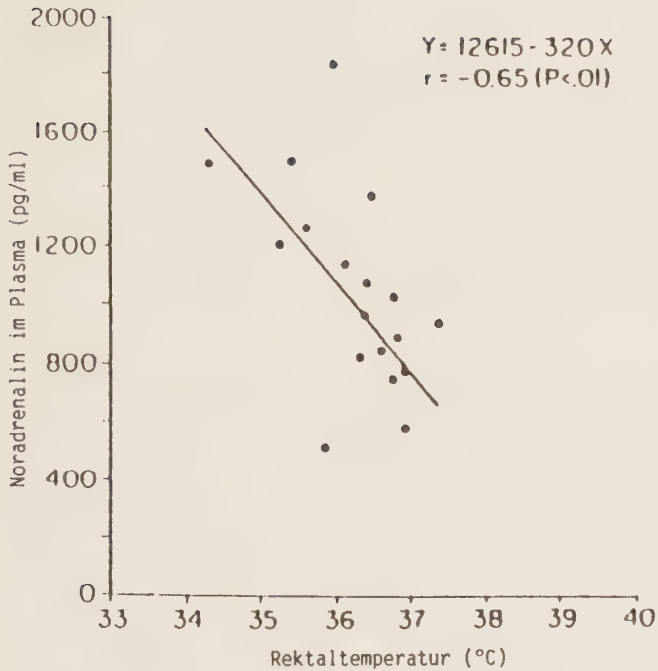


Abb. 3: Korrelation zwischen Rektaltemperatur und Plasmakonzentration von Noradrenalin von sechs Probanden, die 60 min in 10°C kühlem Wasser badeten. Die Werte wurden nach einem Aufenthalt im kühlen Bad von 10, 30, 45 und 60 min erhoben.

(nach JOHNSON et al. 1977)

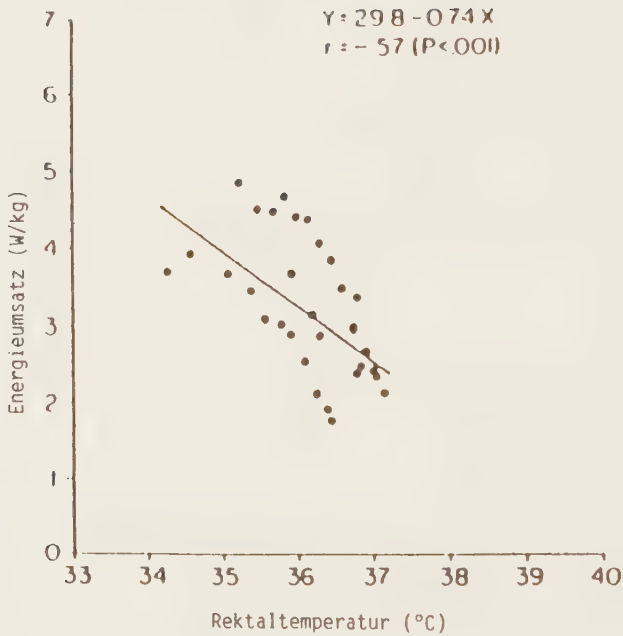


Abb. 4: Korrelation zwischen Rektaltemperatur und Energieumsatz von sechs Probanden, die 60 min in 10°C kühlem Wasser badeten. Die Werte wurden zwischen der 30. und 60. Minute erhalten.
(nach JOHNSON et al. 1977)

de Wassertemperatur von $31,7 \pm 0,3^{\circ}\text{C}$ wirkt anscheinend doch noch als Stimulus der Sympathikusaktivität (vgl. CORDES 1972). WEIHL et al. (1981) untersuchten die metabolischen und hormonellen Reaktionen von trainierten Tauchern während einer Immersion in 3 m Tiefe bei einer Wassertemperatur von $25,5^{\circ}\text{C}$. Bei einer Expositionsdauer von 42 min sank die Kerntemperatur um $0,74 \pm 0,48^{\circ}\text{C}$. Der Noradrenalin Spiegel stieg von einem Basalwert von $500 \pm 232 \text{ pg/ml}$ bis auf $1424 \pm 534 \text{ pg/ml}$, während der Adrenalin Spiegel anfänglich leicht zurückging und am Ende des Versuchs wieder Basalwerte erreichte. Da andere Streßhormone wie Cortisol und HGH auch nicht anstiegen, ist die Exposition bei einer Wassertemperatur von $25,5^{\circ}\text{C}$ während des geprüften Zeitraumes als ein milder Streß anzusehen (WEIHL et al. 1981).

Im Zusammenhang mit der bisher besprochenen Expositionsart, der Kälteimmersion, ist es interessant zu wissen, ob nicht die Immersion an sich schon genügt, Veränderungen der Katecholaminkonzentration hervorzurufen. WEIHL et al. (1981) führten den eben beschriebenen Versuch mit einer Wassertemperatur von 33°C durch. Dabei kam es weder zu einer subjektiven Abkühlung noch zu einem signifikanten Sinken der Rektaltemperatur. Noradrenalin veränderte sich nicht signifikant, Adrenalin war schon nach 14 min eindeutig vermindert. Ein Sekretionsstimulus geht also von der Immersion anscheinend nicht aus. Die Befunde von EPSTEIN et al. (1983) stimmen mit dieser Annahme überein. Während eines vierstündigen Bades mit einer Wassertemperatur von $34,5 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ wurde an acht gesunden männlichen Probanden im Alter von 23 bis 35 Jahren im Vergleich zur Vor- und Nachruhe keine Änderung der plasmatischen Noradrenalin- und Adrenalin Konzentrationen festgestellt.

ARNETT und WATTS (1960) erhielten bei Expositionsversuchen mit sieben leicht bekleideten männlichen Probanden in der Klimakammer bei einer Temperatur von $6,5^{\circ}\text{C}$ und einer Dauer von 60 min erhöhte Exkretionswerte von Adrenalin und Noradrenalin im Urin. Adrenalin war um ca. 80 %, Noradrenalin um ca. 50 % höher als die Kontrollwerte. Dabei stiegen der systolische und der diastolische Blutdruck sowie das Urinvolumen an. Die Herzfrequenz verlangsamte sich. HIRAMATSU et al. (1984) haben unter ähnlichen Versuchsbedingungen

(4°C, 1 Std.) kardiovaskulär vergleichbare Parameter erzielt bei signifikantem Plasmaanstieg von Noradrenalin (von 0,17 ng/ml auf 0,25 ng/ml). Über Adrenalin machen sie keine Angaben. WILSON et al. (1970) setzten ihre Probanden einem stärkeren Kältestreß aus (-5 bis +2°C, 3 Std.). Die Exkretionsrate von Adrenalin zeigte eine Erhöhung um 84 %, die von Noradrenalin erhöhte sich um 54 %. Subjektiv wurde die Kälteexposition als belastend empfunden. WILKERSON et al. (1974) untersuchten in der Klimakammer an zwei entkleideten männlichen Probanden die Funktion des Nebennierenmarks bei 28, 25, 20, 15, 10 und 5°C Umgebungstemperatur und einer Expositionsdauer von 2 Stunden. Ab 15°C stellten sie Veränderungen der Plasmakonzentrationen beider Katecholamine sowie von deren Exkretionsraten im Urin fest. Die Plasmakonzentration von Noradrenalin stieg linear bis auf etwa das Dreifache an, während die AdrenalinKonzentration nach einer halben Stunde ein Maximum bei einem 2,5-fachen Anstieg hatte und dann nach dem Absinken auf den Ausgangswert wieder langsam zunahm. Die Exkretion im Urin stieg bei Adrenalin nur langsam an, während sie sich bei Noradrenalin verdoppelte. Bei der 10°C-Exposition erhöhte sich Adrenalin langsam. Noradrenalin dagegen zeigte nach 15 Sekunden den Höchstwert und fiel daraufhin stetig ab (s. auch S. 46). Die renale Exkretion war im Vergleich zur 15°C-Exposition erhöht. Bei 5°C veränderten sich die Plasmakonzentrationen beider Katecholamine nicht, während die Exkretionsraten im Urin noch stärker zunahmen als bei 10°C.

Leider werden in den bisher besprochenen Arbeiten über die Kälteexposition in der Immersion und der Klimakammer - vgl. dagegen Cold-pressure-Test in Kapitel 7.1. - nur spärliche Angaben zur kardiovaskulären Regulation gemacht, vermutlich deswegen, weil den zirkulierenden Katecholaminen im allgemeinen für die Kreislauffunktion kaum eine Bedeutung zugemessen wird (GANONG 1979). Wie schon erwähnt, fanden ARNETT und WATTS (1960) und HIRAMATSU (1984) bei leicht bekleideten jungen Versuchspersonen bei einer Exposition in der Klimakammer bei 6,5°C bzw. 4°C einen systolischen und diastolischen Blutdruckanstieg und eine verlangsamte bzw. unveränderte Herzfrequenz. Im 28°C kühlen Bad hatten die Probanden von WENGNER (1981) eine Bradykardie sowie einen signifikanten Anstieg des diastolischen Blutdrucks. Dagegen zeigten die männlichen Versuchspersonen (Durch-

schnittsalter 27 Jahre) von ATTERHÖG et al. (1975), die einer Temperatur von +15°C bei einer Luftgeschwindigkeit von 0,5 m/sec ausgesetzt waren, eine Beschleunigung der Herzfrequenz sowie eine Erhöhung des mittleren Aortendruckes. Erhöht waren außerdem das zentrale Blutvolumen, das Schlagvolumen, das Herzminutenvolumen und der Hämatokrit. Erniedrigt waren das zirkulierende Plasmavolumen und der periphere Widerstand während des Kältestresses. Vermutlich stellten die Versuchsbedingungen von ATTERHÖG et al. einen stärkeren Kältestreß dar als die der vorher erwähnten Autoren. Es ist schon länger bekannt, daß mit zunehmender Kälteexposition und der damit einhergehenden chemischen Wärmeregulation Puls und Herzminutenvolumen wieder zunehmen (AMELUNG und EVERS 1962; DREXEL in: GROBER 1970; TEICHMANN 1979).

Es wird zwar aus dem bisher Gesagten klar, daß ein Zusammenhang zwischen kardiovaskulärer Reaktion und der Katecholaminkonzentration im Plasma bzw. der Exkretion im Urin besteht, nicht jedoch, von welcher Art er ist. Die Maximalkonzentrationen von Noradrenalin während der Kälteexpositionen liegen im Plasma etwa zwischen 1100 pg/ml und 1500 pg/ml (JOHNSON et al. 1977; WEIHL et al. 1981). In beiden Fällen - in JOHNSONS und in WEIHLs Versuchen - handelt es sich um eine Kälteimmersion, die bei einer gegebenen Temperatur einen wesentlich stärkeren Kältestreß darstellt als eine Exposition bei gleicher Lufttemperatur. So sank bei den Versuchen von JOHNSON et al. (1977) die Kerntemperatur der Probanden innerhalb einer Stunde in der Kälteimmersion von 10°C um durchschnittlich $2,3 \pm 0,8^\circ\text{C}$, während bei einer Luftexposition von -5°C bis +2°C die Kerntemperatur innerhalb der ersten Stunde gar nicht fiel oder sogar etwas anstieg und dann nur Werte um 0,5°C unterhalb der Kontrolltemperatur erreichte (WILSON et al. 1970). Dies ist verständlich, wenn man bedenkt, daß die Wärmeabgabe der Haut im kalten Wasser im Verhältnis zur Luft das 250fache beträgt (CORDES 1972). Andererseits wird dadurch auch der geringe Noradrenalinanstieg von 0,17 ng/ml auf 0,25 ng/ml im Blutplasma der Versuchspersonen von HIRAMATSU et al. (1984), die sich eine Stunde leicht bekleidet bei 4°C Umgebungstemperatur aufhielten, plausibel. Der Noradrenalinplasmaspiegel scheint sich jedoch nicht linear mit der Kältebelastung zu erhöhen. Wie bei

der oben erfolgten Versuchsbeschreibung von WILKERSON et al. (1974) genauer dargestellt, zeigen die unterschiedenen Temperaturstufen ein jeweils eigenes Plasmaverhalten. Eine Immersion von 25,5°C (WEIHL et al. 1981) hat auf die NoradrenalinKonzentration im Plasma etwa den gleichen Einfluß wie ein Aufenthalt bei 15°C Lufttemperatur (WILKERSON et al. 1974). Bei einer weiteren Temperatursenkung ergeben sich die schon beschriebenen Unterschiede. Der Grund für die Unterschiede scheint die durch die bei der Immersion dann eintretende Senkung der Kerntemperatur bewirkte Stimulierung der viszerale Kälterezeptoren und/oder die damit einhergehende Kühlung der präoptischen Region des Hypothalamus zu sein. Daß in der Klimakammer die NoradrenalinKonzentration mit absteigender Umgebungstemperatur eher noch sinkt, liegt vielleicht an der ab einer bestimmten Hauttemperatur erreichten Minimaldurchblutung der Extremitäten (vgl. auch ERDL et al. 1985; BESTE und STRUPPEL 1983). Bei den Händen beträgt diese Temperatur 24°C (CORDES 1972). Dadurch kann das in die synaptischen Spalten der peripheren sympathischen Nervenendigungen sezernierte Noradrenalin nicht so schnell mit der Zirkulation abtransportiert werden, so daß bei der kurzen Halbwertszeit des Katecholamins von weniger als 2 min - SILVERBERG et al. (1978) geben eine mittlere metabolische Clearance von 3070 ml/min an - das Noradrenalin vermehrt in der Peripherie metabolisiert wird. Auf der anderen Seite sind die viszerale Kälterezeptoren noch nicht stimuliert, und die sympathischen Nervenendigungen der inneren Organe setzen daher nicht vermehrt Noradrenalin frei. Die Kühlung des Hypothalamus ist ebenfalls noch nicht wirksam, so daß auch von dieser Seite keine vermehrte Stimulation des sympathischen Systems zu erwarten ist. Insgesamt sinkt der Noradrenalin Spiegel also mit abnehmender Lufttemperatur, solange noch keine merkliche Kerntemperatursenkung eintritt.

Möglicherweise bewirkt der auch in den peritubulären Kapillaren der Nieren durch Kälteexposition erhöhte hydrostatische Druck eine Verschlechterung der Reabsorption der Katecholamine analog der von ATTERHÖG et al. (1975) durch Kälte angenommenen Reduktion der Natriumreabsorption. Dies könnte erklären, warum mit sinkender Plasma-

Konzentration von Noradrenalin die Exkretion im Urin zunimmt (vgl. Befunde bei WILKERSON et al. 1974).

Zusammengefaßt kann gesagt werden, daß nur bei extremer Kältebelastung mit deutlicher Kerntemperaturabnahme so hohe Noradrenalinspiegel im Plasma vorkommen, daß ein humoraler Effekt des überwiegend als Neurotransmitter fungierenden Noradrenalins zu erwarten ist. Zwar liegen die von JOHNSON et al. (1977) erzielten Konzentrationen noch unterhalb der für hämodynamische Effekte notwendigen Konzentration von 1800 pg/ml (SILVERBERG et al. 1978), jedoch ist eine Steigerung der Noradrenalinkonzentration bei weiterer Verschärfung der Kältebelastung anzunehmen.

Das Adrenalin betreffend sind die spärlich vorhandenen Daten noch weniger geeignet, sich ein gutes Bild von den Plasmaspiegelveränderungen während der Ganzkörperkälteexposition machen zu können. WEEKE und GUNDERSEN (1983) haben bei ihrer während einer annähernd thermoneutralen Immersion durch Eisverzehr erzielten zentralen Hypothermie mit einem rektalen Temperaturabfall von $0,86 \pm 0,11^{\circ}\text{C}$ am Ende der Kühlperiode eine ca. 50 %-ige, jedoch nicht signifikante Erhöhung von Adrenalin im Plasma dokumentiert. Deutlich höher - ca. verdreifachte Konzentrationen - waren bei WILKERSON et al. (1974) die Werte am Ende der 10°C -Exposition, während die 5°C -Exposition keine Veränderung hervorrief. Bei der $25,5^{\circ}\text{C}$ kühlen Immersion von WEIHL et al. (1981) sank das Adrenalin anfanglich eher sogar etwas unter den Basalwert. Die Exkretion im Urin nahm mit sinkender Temperatur zu (ARNETT und WATTS 1960; WILSON et al. 1970; WILKERSON et al. 1974).

Die von WILKERSON et al. (1974) während des 15°C - und 10°C -Klimakammeraufenthaltes gemessenen Plasmakonzentrationsanstiege von Adrenalin könnten durchaus kardiovaskuläre Veränderungen bei den Probanden hervorrufen. CLUTTER et al. (1980) nehmen für einen chronotropen Effekt das Zwei- bis Dreifache des Basalwertes an, für diastolische Blutdrucksenkungen den drei- bis fünffachen Basalwert. So scheint die Verminderung des peripheren Widerstandes bei einer 15°C -Exposition (ATTERHÖG et al. 1975) auf einer Stimulation der β_2 -Rezeptoren der muskulären Blutgefäße zu beruhen. STRATTON et al. (1985) haben kürzlich auf die außerordentliche Wichtigkeit des Adrenalins für die

hämodynamische Regulation während Stressess hingewiesen. Allerdings bezogen sie sich speziell auf eine Fahrradergometriebelastung.

5.1.1.2. Akute Wärmeeinwirkung auf das sympathiko-adrenomedulläre System des Menschen

Wie oben schon erwähnt, haben COLLINS und WEINER (1968) den Plasmakatecholaminen beim Menschen bei der Temperaturregulation während Hitzestreß eine unbedeutende Rolle zugeschrieben. Sie diskutierten die Möglichkeit einer adrenergen Stimulierung der ekkrinen Schweißdrüsen beim Menschen. Wegen der dazu notwendigen hohen Konzentration von Adrenalin im arteriellen Blut lehnten sie diese Vorstellung jedoch eher ab. Ihr Hauptproblem war, daß es zu dieser Zeit kaum Berichte zur Frage der Hitzestimulierung des Nebennierenmarks gab. Inzwischen hat sich das etwas geändert.

Während eines Überwärmungsbades, das von einem Grad unterhalb der individuellen Rektaltemperatur innerhalb von 15 Minuten um 4°C angehoben wurde, dann 15 Minuten konstant gehalten und anschließend stufenweise wieder auf die Ausgangstemperatur reduziert wurde, nahm die Serumkonzentration von Adrenalin zusammen mit der Wassertemperatur zu, die höchste Konzentration wurde jedoch erst nach der ersten Abkühlung ca. in der 45. Minute gemessen. T_{rektal} war bis zu diesem Zeitpunkt stetig von 36,8°C auf ein Maximum von 38,5°C angestiegen. Noradrenalin dagegen hatte zusammen mit der Pulsfrequenz, die um 50 % höher als zu Beginn der Erwärmung war, seinen Spitzenwert am Ende der Aufheizperiode. Adrenalin nahm von einem Basalwert von $91,7 \pm 14,7$ ng/l auf maximal $115,6 \pm 17,2$ ng/l zu, Noradrenalin von $167,3 \pm 27,7$ ng/l auf maximal $242,0 \pm 37,4$ (ROSAK et al. 1980). ESCOURROU et al. (1982) verwendeten zur Untersuchung des Splanchnikusblutflusses während des Hitzestresses mit heißem Wasser durchströmte Plastikanzüge. Dadurch können Einflüsse der Immersion auf die Verteilung der ECF ausgeschaltet werden. Bei einer Erwärmungsdauer von ca. 40 - 50 min und einem rektalen Temperaturanstieg um ca. 1°C nahm die NoradrenalinKonzentration im Plasma zu. Der Gefäßwiderstand im Splanchnikusgebiet erhöhte sich dabei um 73 %. Der arterielle Blutdruck blieb unverändert, der Puls beschleunigte sich.

Interessante Ergebnisse erzielten KIM et al. (1979) an kreislaufgesunden Krebspatienten (mittleres Alter: 44 Jahre), die einer therapeutischen Hyperthermie unter Thiopental- und Fentanylanästhesie unterzogen wurden. Sie benutzten ebenfalls wasserdurchströmte Plastikanzüge, um die Körpertemperatur stufenweise auf 39,5°C bzw. 41,5°C anzuheben. Obwohl die Narkose die Herzfrequenz und den mittleren arteriellen Blutdruck unter normaler Körpertemperatur signifikant unterdrückte, waren die Konzentrationen von Noradrenalin und Adrenalin nur insignifikant niedriger als im Wachzustand. Bei den Temperaturerhöhungen auf 39°C bzw. 41,5°C (Ösophagustemperatur) gab es eine zum jeweiligen Temperaturanstieg parallele Zunahme von Herzfrequenz und Herzindex (Abb. 5). Das Schlagvolumen änderte sich nicht, der mittlere arterielle Blutdruck, der zentralvenöse Druck und der Lungenkapillardruck nahmen ab. Die drei zuletzt erwähnten Parameter waren nicht signifikant mit der Änderung der Herzfrequenz, des Herzindex und der NoradrenalinKonzentration im Plasma korreliert. Dagegen zeigten Herzindex und Puls eine direkte Korrelation zum Logarithmus der NoradrenalinKonzentration (Abb. 6 und Abb. 7). Die Veränderungen des Adrenalins standen mit keinem der hämodynamischen Änderungen in Beziehung.

Bei normaler Körpertemperatur war die NoradrenalinKonzentration im Plasma des Blutes kutaner Venen gegenüber der im Plasma des arteriellen Blutes signifikant erhöht (Abb. 8). Die arteriovenöse Differenz betrug bei zwölf Patienten durchschnittlich $75,0 \pm 35$ pg Noradrenalin/ml Plasma. Das aus der Arteria pulmonalis stammende gemischtvenöse Blut nahm eine Mittelstellung ein. Die AdrenalinKonzentrationen waren an den drei unterschiedlichen Blutentnahmestellen nicht signifikant voneinander unterschieden. Adrenalin änderte sich nicht mit der Körpertemperaturerhöhung auf 39,5°C und hatte bei 41,5°C Kerntemperatur nur leicht höhere Werte ($+45$ pg/ml $\pm 20\%$ gegenüber dem Basalwert). Noradrenalin dagegen erhöhte sich mit der schrittweise erzeugten Temperaturerhöhung, wobei die Konzentrationen im arteriellen Blut und im gemischtvenösen Blut signifikant stärker angehoben wurden als im venösen Blut der Hautvenen. Die arteriovenöse Differenz wurde dadurch ausgeglichen (Abb. 8).

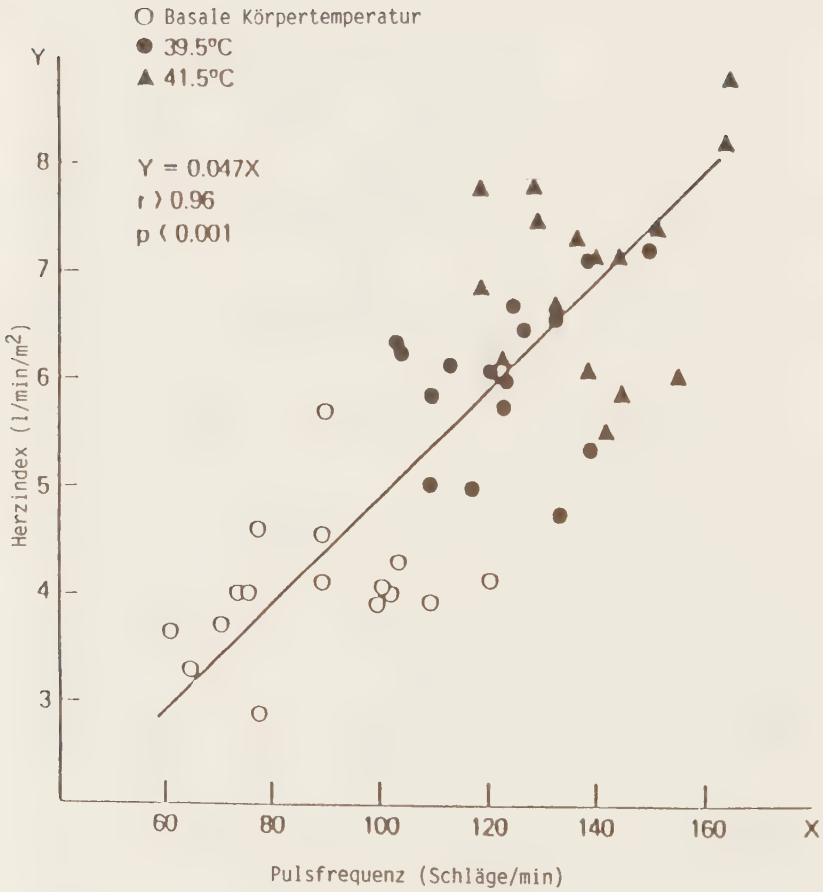


Abb. 5: Verhältnis von Pulsfrequenz und Herzindex bei anästhesierten Patienten vor und während einer Hyperthermie.

(nach KIM et al. 1979)

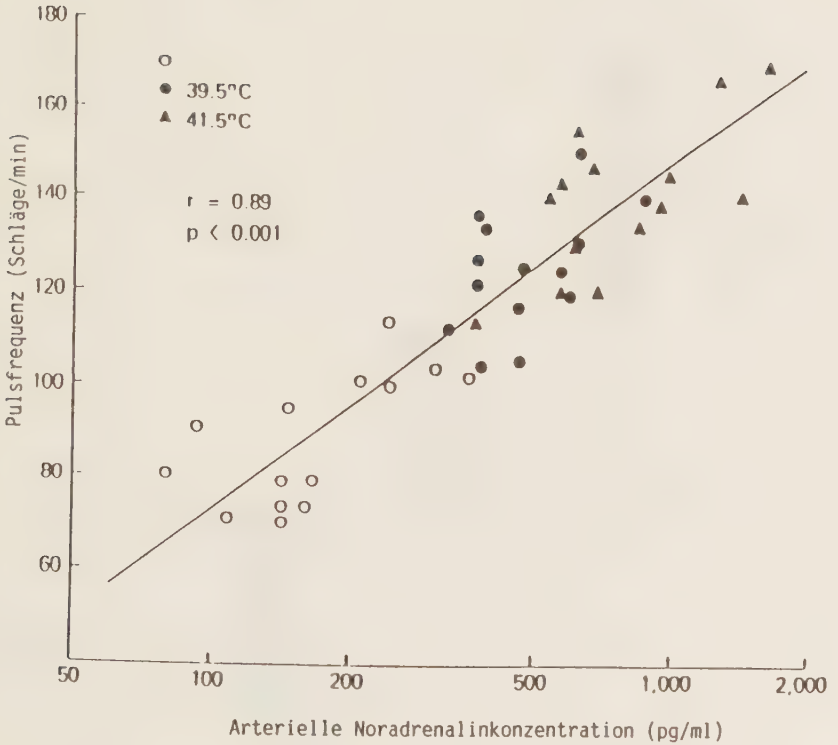


Abb. 6: Verhältnis von Pulsfrequenz und arterieller Noradrenalin-konzentration bei anästhesierten Patienten vor und während einer Hyperthermie.

(nach KIM et al. 1979)

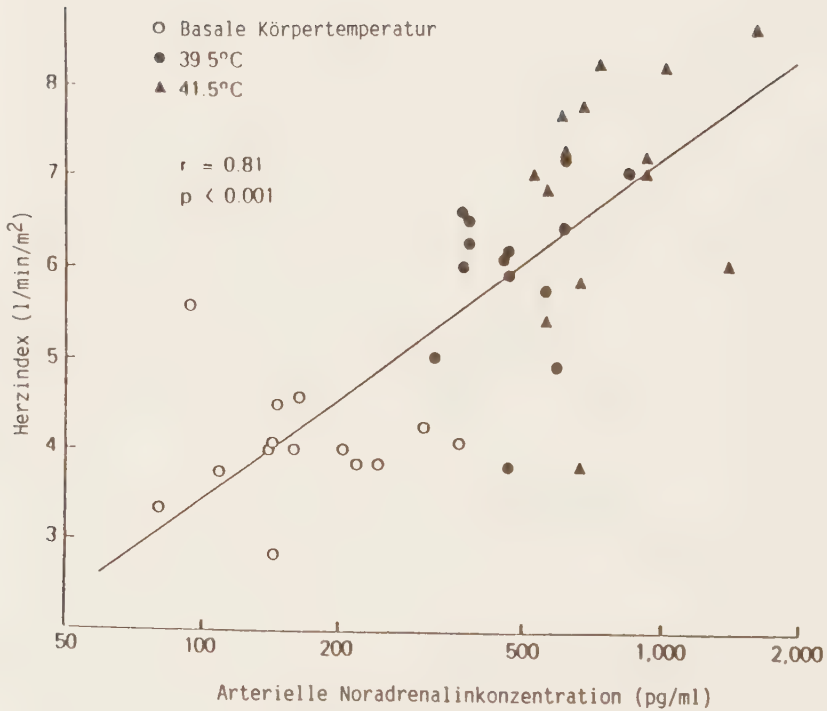


Abb. 7: Verhältnis von Herzindex und arterieller Noradrenalin-Konzentration bei anästhesierten Patienten vor und während einer Hyperthermie.

(nach KIM et al. 1979)

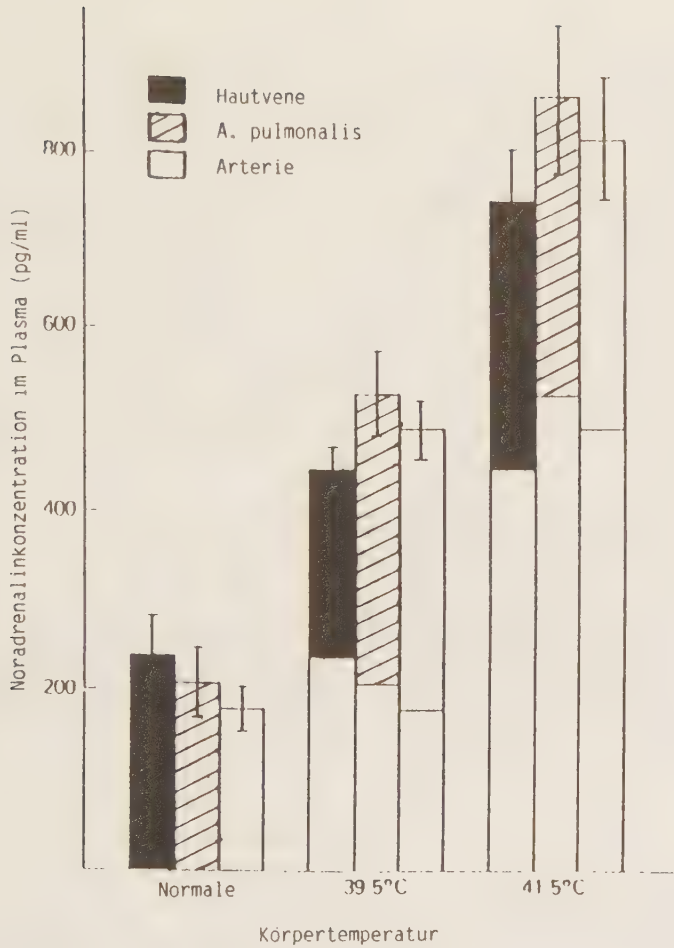


Abb. 8: NoradrenalinKonzentrationen im Plasma aus Blut aus einer Hautvene, der A. pulmonalis (gemischtvenöses Blut) und aus einer Arterie von anästhesierten Patienten vor und während einer Hyperthermie.

(nach KIM et al. 1979)

Saunaaufenthalte bei 90 - 110°C und einer Dauer von 10 - 15 min ergaben nur ganz geringfügige, nicht-signifikante Anstiege von Noradrenalin; Adrenalin war nur am Ende nach dem Verlassen des Bades stärker erhöht (TAGGART et al. 1972; BRITTON et al. 1974). Neuere Untersuchungen von GEHRKE et al. (1985) weisen jedoch darauf hin, daß Adrenalin schon während eines 15minütigen Saunaaufenthaltes (95°C) deutlich ansteigt und am Ende des Bades ein Maximum erreicht (Abb. 9). Die Herzfrequenz in der Sauna steigt im Mittel je nach Intensität der Hitzebelastung auf 100 - 140/min. Der diastolische Blutdruck sinkt, während der systolische Blutdruck konstant bleibt oder bei stärkerer Hitze zunimmt (TAGGART et al. 1972). TAGGART et al. machen auf die erheblichen individuellen Differenzen der Herzfrequenz- und Blutdruckveränderungen in der Sauna aufmerksam. (Weiteres zur Sauna siehe in 6.2.).

Die primäre Reaktion auf Hitzebelastung des Menschen ist die Vasodilatation der Haut. Der periphere Widerstand nimmt dadurch ab. Da auch die Venen der Haut dilatieren, sinkt der zentralvenöse Druck (BÜHRING 1984). Die Dilatation der Hautgefäße ist zunächst eine lokale Reaktion auf Wärme. Erregung von Thermorezeptoren bzw. der Rückstrom des erwärmten Blutes veranlassen die thermoregulatorischen Zentren via nervale Steuerung zur Herabsetzung des konstriktorischen Tonus und damit zur allgemeinen Dilatation der Hautgefäße, insbesondere im Bereich der Akren. Die mehr proximal gelegenen Abschnitte der Extremitäten sowie der Stamm zeigen anfänglich weniger starke Durchblutungssteigerungen. Erst mit dem Einsetzen der Schweißsekretion nimmt die Durchblutung auch hier zu. Vermutlich ist dafür eine an die Schweißsekretion gebundene Freisetzung von Bradykinin verantwortlich (GOLENHOFEN 1971). Auf der anderen Seite verringern sich das zentrale Blutvolumen und die Durchblutung von Niere und Splanchnikusgebiet (ESCOURROU et al. 1982; ROWELL 1974).

Wie oben schon erwähnt, steigen Herzfrequenz und Herzminutenvolumen mit zunehmender Hitzebelastung, ohne daß das Schlagvolumen sich ändert. Es wird angenommen, daß die Herzfrequenzsteigerung kompensatorisch infolge der geringeren Aktivierung der arteriellen Pressorezeptoren bzw. der über Vorhofdehnungsrezeptoren vom B-Typ erhöhten Sympathikusaktivität zustandekommt. Dagegen spricht aber erstens die

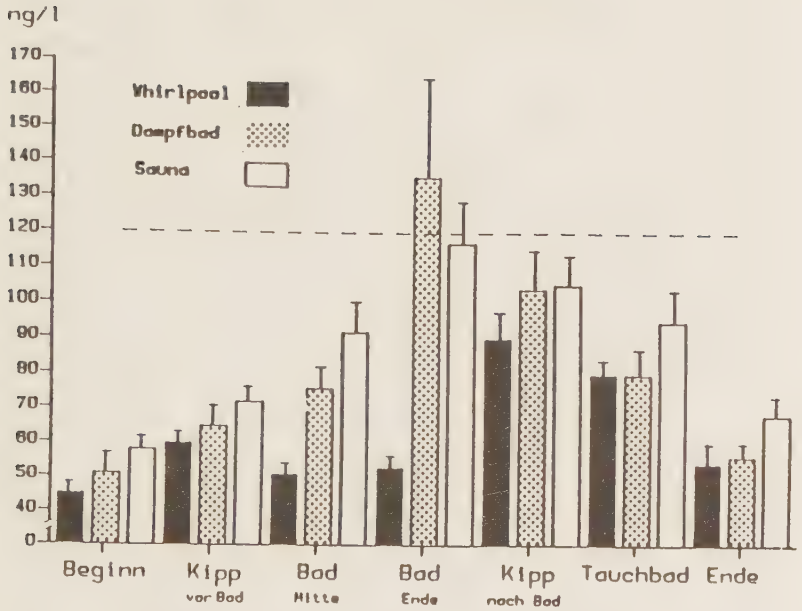


Abb. 9: Ausschüttung von Adrenalin im Plasma vor, während und nach milder Hyperthermie durch Sauna, Dampfbad und Whirlpool einschließlich Orthostasetest und kaltem Tauchbad (— — — = 2s Bereich der Normwerte im Ruhezustand).

(nach GEHRKE et al. 1985)

sogenannte konsensuelle Reaktion - das ist die Vasodilatation der Hautgefäße einer nicht erwärmten Extremität bei möglichst großflächig der Wärme ausgesetztem übrigen Körper (GOLENHOFEN 1971) -, da bei Erregung des Sympathikus über die Barorezeptoren eher eine Vasokonstriktion der Hautgefäße in der nicht erwärmten Gliedmaße erfolgen müßte. Zweitens ist auch im hyperthermen Bad die Herzfrequenz erhöht, obwohl durch den hydrostatischen Effekt der Immersion der bei Hyperthermie vorhandene rechtsatriale Blutdruckabfall ausgeglichen wird (BÜHRING 1984). Daher kann zumindest eine Verminderung der Aktivierung der Vorhofdehnungsrezeptoren als sympathischer Antrieb ausgeschlossen werden. Drittens korrelieren bei Hyperthermie weder der mittlere arterielle Blutdruck noch der zentralvenöse Druck noch der Lungenkapillardruck mit der Herzfrequenz, dem HMV und der NoradrenalinKonzentration im Plasma (KIM et al. 1979). Andererseits verhalten sich die Veränderungen von Pulsfrequenz und NoradrenalinKonzentration entsprechend der Hauttemperaturänderung (ROSAK et al. 1980). NoradrenalinKonzentration und Pulsfrequenz stehen darüberhinaus in signifikant korreliertem Zusammenhang (KIM et al. 1979). Es ist also anzunehmen, daß die Erhöhung von Noradrenalin im Plasma und damit die Herzfrequenzsteigerung direkt über Thermorezeptoren der Haut unter Einschaltung thermoregulatorischer Zentren bewirkt wird.

Da die Extremitäten bei indifferenten Temperaturen Organe mit einer Nettoabgabe von Noradrenalin sind (MIURA et al. 1976), während der Hyperthermie jedoch mehr Noradrenalin verbrauchen als abgeben, und auf der anderen Seite die Hitzebelastung mit Erhöhung der arteriellen NoradrenalinKonzentration einhergeht, ist es wahrscheinlich, daß eine künstliche Hyperthermie die Aktivität der die Hautgefäße innervierenden sympathischen Nerven hemmt, während die vasomotorischen Nerven des Splanchnikusgebietes und die sympathischen Nn. cardiaci durch sie aktiviert werden. Das im arteriellen Plasma gemessene Noradrenalin stammt vermutlich hauptsächlich aus den sympathischen Nervenendigungen des Herzens, da sich in Tierversuchen ergeben hat, daß über 80 % von in die Pfortader injizierten Katecholaminen während nur einer Passage durch die Leber aus dem Plasma entfernt werden (HERTTING und LABROSSE 1962).

Da sämtliche mir vorliegende durch Hyperthermie erzeugte Noradrenalinpiegelerhöhungen unterhalb der für hämodynamische Effekte notwendigen Mindestkonzentration von 1800 pg/ml (SILVERBERG et al. 1978) liegen, ist eine hormonelle Wirkung des aus den sympathischen Nervenendigungen stammenden Überflusses sehr unwahrscheinlich.

Die AdrenalinKonzentrationserhöhungen im Plasma während der unterschiedlichen Hyperthermieformen gehen kaum über 120 pg/ml hinaus (ROSAK et al. 1980; KIM et al. 1979; GEHRKE et al. 1985), wobei die arteriellen Konzentrationen wegen der Adrenalinnettoaufnahme der Extremitäten höher zu veranschlagen sind (MIURA et al. 1976). Lediglich Personen, die nach der Sauna eine ausgeprägte hypotone Reaktion zeigen bzw. sogar kollabieren, haben wesentlich höhere AdrenalinKonzentrationen zu verzeichnen (TAGGART et al. 1972; BRITTON et al. 1974). Adrenalin hat schon bei diesen geringen Konzentrationen eine Wirkung auf die Herzrate und den systolischen Blutdruck (CLUTTER et al. 1980).

Bei körperlicher Arbeit scheint Adrenalin neben dem Noradrenalin an den damit einhergehenden hämodynamischen Veränderungen entscheidend beteiligt zu sein, ebenso wie metabolisch vermittelte Vasodilatation und vagotone Veränderungen. Adrenalin könnte die während körperlicher Arbeit auftretende orthostatische Belastung kompensieren helfen. Durch exogene Zufuhr steigende Plasmaadrenalinpiegel erhöhen bei minimalem Effekt auf das enddiastolische Volumen das Schlagvolumen, die Auswurfraction und den Auswurf signifikant. Begleitend sinkt der systemische Widerstand; die Herzfrequenz und der systolische Blutdruck steigen dosisabhängig. Eine in Rückenlage durchgeführte Fahrradergometrie ergibt bei vergleichbarer AdrenalinKonzentration ähnliche hämodynamische Effekte. Herzfrequenz und systolischer Blutdruck steigen stärker an. Die hämodynamische Differenz von Infusion und Fahrradergometrie scheint zumindest teilweise der verstärkten Noradrenalinsekretion der sympathischen Nervenendigungen zuzuschreiben zu sein (STRATTON et al. 1985).

Während einer Reihe verschiedener Stressoren fanden HALTER et al. (1984) ein simples lineares Verhältnis zwischen Plasmaadrenalin und -noradrenalin. Andeutungsweise ist dies auch bei der Hyperthermie im Vollbad zu erkennen (ROSAK et al. 1980). Dagegen fehlt dieser Bezug

bei anästhesierten Personen. Hier ist überhaupt keine Korrelation des nur bei sehr starker Kerntemperaturerhöhung im Plasma vermehrten Adrenalins mit den gemessenen hämodynamischen Parametern festzustellen (KIM et al. 1979). Dies spricht für emotionale Vorgänge als entscheidendem Sekretionsstimulus für Adrenalin.

5.1.1.3. Alters-, geschlechts- und konstitutionsspezifische Differenzen der sympathiko-adrenalen Aktivität unter Kälte- und Wärmeeinfluß

Körperlich Trainierte zeigen im Cold-pressure-Test (vgl. 7.1.) einen geringeren Blutdruckanstieg und im Cold-face-Test ein geringeres Sinken der Hauttemperatur. Beides deutet auf eine im Vergleich zu untrainierten Personen weniger ausgeprägte Vasokonstriktion hin (LEBLANC et al. 1978). In Ruhe und auf gleichen körperlichen Belastungsstufen (Fahrradergometrie) haben Trainierte im Mittel niedriger Plasmaadrenalin- und -noradrenalin-konzentrationen als Untrainierte (LEHMANN et al. 1983).

Ältere Versuchspersonen reagieren auf den Cold-pressure-Test mit einem geringeren Anstieg der Herzfrequenz als junge Menschen bei gleicher Blutdrucksteigerung (LEBLANC et al. 1978). Die Herzfrequenzerhöhung beim Cold-pressure-Test ist signifikant positiv mit der Adrenalin-konzentration korreliert, die Blutdruckerhöhung mit Noradrenalin (LEBLANC et al. 1979). Während der maximalen Arbeitsbelastung erreicht beim älteren Menschen Adrenalin nicht mehr die Konzentrationen jüngerer Menschen, bei gleichen submaximalen Belastungsstufen ist die Noradrenalin-konzentration im Alter höher. Beim alten Menschen überwiegt die noradrenerg-pressorische, beim jüngeren die adrenerg-zirkulatorische Kreislaufregulation (LEHMANN et al. 1981). Der Altersgang der sympathiko-adrenergen Reaktion scheint in Beziehung auf körperliche Arbeit und Kältebelastung (Cold-pressure-Test) identisch zu sein.

Die geschlechtsspezifischen Unterschiede sind während des Cold-pressure-Testes nur gering. Frauen haben in der ersten Minute höhere Blutdruck- und Pulsanstiege, nach dem Test sinken Blutdruck und Puls jedoch im Gegensatz zu denen der Männer unter die Ausgangswerte

(LEBLANC et al. 1978). Jüngere Frauen scheiden im Harn (innerhalb von 24 h) signifikant geringere Noradrenalin- und Adrenalinmengen aus als altersgleiche Männer. Dies wird als Indikator einer niedrigeren sympathischen Aktivität angesehen (LEHMANN et al. 1985).

Da die Katecholamine eine inverse Dosis-Wirkungs-Beziehung zeigen (PHILIPP et al. 1978) mit annähernd parabolischer Zunahme der Plasmaspiegel während Belastung unter anderem in Beziehung zu Herzfrequenz (LEHMANN et al. 1981) und peripherem Widerstand (SCHREINER-HECHELTJEN 1980), folgt, je niedriger die endogenen Spiegel, um so höher der dosisbezogene Wirkungszuwachs bei Dosissteigerungen. Diese Gesetzmäßigkeit könnte der Grund für die beim Cold-pressure-Test anfänglich stärkere kardiovaskuläre Reaktion der Frauen sein. Das nach dem Test festgestellte Sinken von Blutdruck und Puls unter die Ausgangswerte ist vielleicht durch eine überschießende pressorezeptorische Gegenregulation zu erklären.

Die individuelle sympathikotone Ausgangslage, die unter anderem von Alter, Geschlecht und körperlicher Fitness abhängt, ist ein entscheidender Faktor für die physiologischen Reaktionen auf den Cold-pressure-Test (LEBLANC et al. 1979). Längeres Fasten (48 h) hat ebenfalls einen Einfluß auf die thermoregulatorische Antwort auf Abkühlung. Während der Anstieg des Energieumsatzes ungestört bleibt, ist die Vasokonstriktion der Haut weniger ausgeprägt als normalerweise, obwohl die Noradrenalin Spiegel signifikant ansteigen (MAC DONALD et al. 1984). Beim längeren Fasten kommt es zur metabolischen Azidose und damit zur Hyperkaliämie. Vielleicht wirken hier die Kaliumionen als vasodilatatorische Metaboliten (GANONG 1979).

Arbeiten über alters-, geschlechts- und konstitutionsspezifische Differenzen der sympathiko-adrenalen Aktivität unter Wärmeeinfluß waren mir nicht zugänglich. Es ist jedoch anzunehmen, daß auch hier wie bei der körperlichen Arbeit je nach sympathikotoner Ausgangslage, die mit Alter, Geschlecht und Konstitution zusammenhängt, unterschiedliche Plasmaaktivitäten der Katecholamine zu erwarten sind. Die mit dem Alter zunehmende Regulationsstarre der Gefäße hat sicherlich Auswirkungen auf die kardiovaskulären Effekte der Katecholamine.

5.1.2. Energieumsatz, Fett- und Kohlenhydratmetabolismus

Der Ruheumsatz des Menschen wird bei Erniedrigung und Erhöhung der Körpertemperatur unter bzw. über den Indifferenzbereich teilweise erheblich gesteigert (Abb. 10).

In der Kälte wird der Grundumsatz im Rahmen der "chemischen Wärmeregulation" durch Kältezittern - beim Säugling auch durch Aktivierung der zitterfreien Wärmebildung im braunen Fettgewebe (BRÜCK 1976) - bis auf das Fünffache angehoben (HAYWARD et al. 1977; JOHNSON et al. 1974). Wie oben schon beschrieben (5.1.1.1.), nimmt der Energieumsatz in einer Immersion von 10°C (JOHNSON et al. 1977) zunächst - abgesehen von einer kurzen initialen, von starker Hyperventilation begleiteten Steigerung - mit dem Sinken der Hauttemperatur um etwa das Zweifache zu. Dann setzt mit beginnender zentraler Abkühlung ein weiteres gleichmäßiges Ansteigen des Energieumsatzes ein (Abb. 11). Bei der Wiedererwärmung fällt der Energieumsatz bei Erreichen einer Hauttemperatur von 33 - 34°C abrupt ab, das Kältezittern sistiert und das subjektive Kältegefühl verschwindet, obwohl die Kerntemperatur weiterhin erniedrigt bleibt (HAYWARD et al. 1977). Die NoradrenalinKonzentration steigt und fällt parallel zum Energieumsatz (JOHNSON et al. 1977). Sie ist jedoch zu keinem Zeitpunkt so hoch, daß Noradrenalin einen hormonellen Einfluß auf den Stoffwechsel haben könnte (SILVERBERG et al. 1978). Wahrscheinlich hat daher auch das unterschiedliche Plasmaverhalten von Noradrenalin bei Kälteexposition in Luft und Wasser (vgl. 5.1.1.1.) keine Bedeutung für den Stoffwechsel. Seine lipolytische Wirkung entfaltet das Noradrenalin unmittelbar an den peripheren sympathischen Nervenendigungen.

Ein 90minütiger Aufenthalt, nur mit einer Badehose bekleidet, in einer Klimakammer bei +10°C löst beim Menschen eine etwa zweifache Energieumsatzsteigerung aus und erhöht die freien Fettsäuren im Plasma (FFS), verändert den Blutglukosespiegel jedoch nicht (SEITZ et al. 1981). Auch andere Autoren haben in der Kälte beim Menschen erhöhte Fettsäurespiegel gemessen (OKADA et al. 1970). Vermutlich ist ein Teil der Wärmeproduktion der forcierten Oxidation der FFS im Muskel geschuldet. In Ruhe zumindest verstoffwechselt die Muskulatur

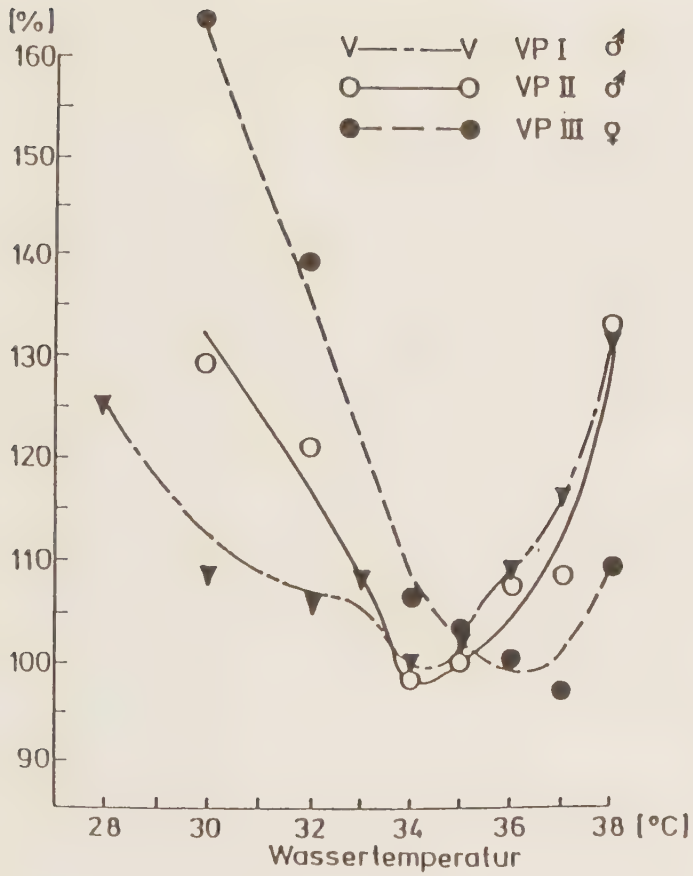


Abb. 10: Grundumsatzwerte bei Vollbädern verschiedener Wassertemperaturen nach einer Badedauer von 1 Std. bei drei Versuchspersonen.

(nach DREXEL 1963)

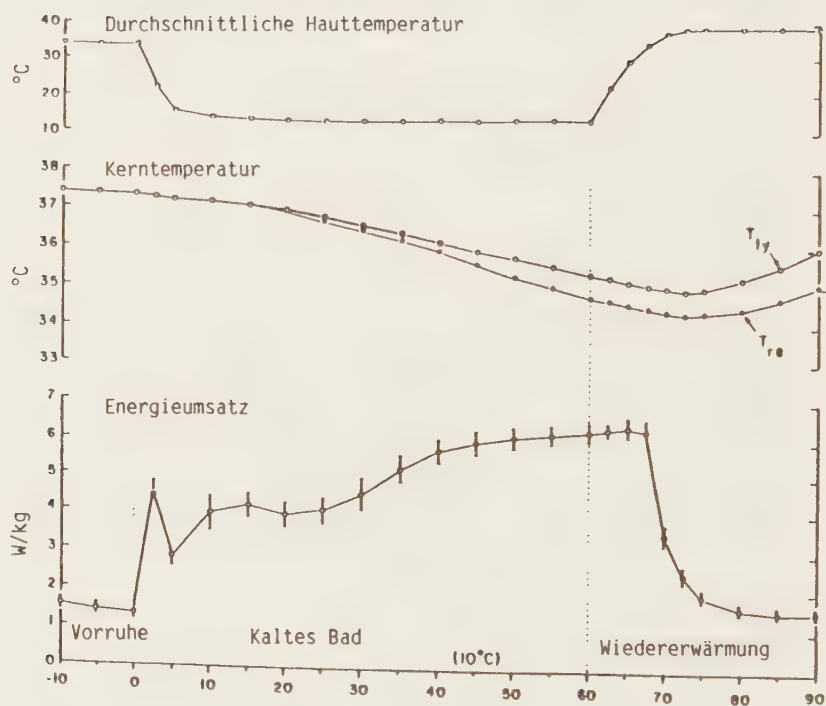


Abb. 11: Beziehung von Haut- und Kerntemperatur zum Energieumsatz bei fünf Probanden, die 60 min in 10 $^{\circ}\text{C}$ kaltem Wasser badeten.
(nach HAYWARD et al. 1977)

hauptsächlich freie Fettsäuren (GANONG 1979). Außerdem soll Noradrenalin in der Leber bei intakter Schilddrüse und NNR die Wärmebildung durch Milchsäureoxidation anregen (GANONG 1979). Das Adrenalin, das ebenfalls eine starke kalorogene Wirkung hat, im Gegensatz zu Noradrenalin jedoch stark glykogenolytisch wirkt (GANONG 1979), hat, wie aus der vorliegenden Literatur ersichtlich ist, vermutlich weniger Bedeutung für die Kalorigenese. Nur aus den Befunden von WILKERSON et al. (1974) kann für einen Bereich von 10 - 15°C Lufttemperatur ein durch Adrenalin bewirkter Plasmaanstieg von Glukose, Milchsäure und β -Hydroxybutyrat vermutet werden (vgl. 5.1.1.1.). Da bei 10°C Lufttemperatur der Glukosespiegel annähernd gleich bleibt (SEITZ et al. 1981), ist anzunehmen, daß die glykogenolytische Aktivität von Adrenalin dazu beiträgt, diesen konstant zu halten.

Bei der Erwärmung des Körpers über den Indifferenzbereich hinaus wird entsprechend der RGT-Regel der Stoffwechsel und damit der Sauerstoffverbrauch gesteigert. Ein einstündiger Saunaaufenthalt bei 48°C führt zu einem etwa 60 %-igen Anstieg der FFS (OKADA et al. 1972; HARRISON et al. 1975). Bei einem üblichen Saunabad sind nur insignifikant erhöhte FFS-Spiegel zu finden (BRITTON et al. 1974; TAGGART et al. 1972). Der Blutzucker steigt nach einem einstündigen Klimakammeraufenthalt bei einer rektalen Temperaturanhebung auf 40,5°C an (ZIERDEN et al. 1975).

Die in den Versuchen der vorliegenden Arbeiten erzielten plasmatischen Katecholaminspiegel schließen einen hormonellen Einfluß von Adrenalin und Noradrenalin auf die Energieumsatzsteigerung bei Hyperthermie weitgehend aus (vgl. 5.1.1.2.). Die Aktivierung der FFS und der erhöhte O_2 -Verbrauch ist anscheinend ausschließlich auf die Freisetzung von Noradrenalin an den sympathischen Nervenendigungen zurückzuführen. Einschränkend ist dazu zu sagen, daß bei thyreoidektomierten oder hypophysektomierten Ratten die Anhebung der Körpertemperatur nicht zu einem erhöhten O_2 -Verbrauch führt (COLLINS und WEINER 1968). Anscheinend ist ebenso wie in der Kälte (GANONG 1979) auch in der Hitze zur kalorigenen Wirksamkeit der Katecholamine ein normaler Thyroxinspiegel im Plasma unerläßlich. Der nach der Überwärmung gehobene Blutzuckerspiegel (ZIERDEN et al. 1975) steht offensichtlich mit dem ebenfalls erhöhten Cortisolspiegel in Zusammenhang.

5.2. Die Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

5.2.1. Sekretion, Kinetik, Metabolismus und Exkretion von Cortisol während akuter Hitzeexposition

Eine Stimulation der Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse durch externe Hyperthermie bei Mensch und Tier wird schon seit längerer Zeit angenommen. In Analogie zum Eosinophilentest, der auf einer von THORN (1948) gefundenen Verminderung der eosinophilen Granulozyten im Blut nach i.m. ACTH-Gabe basiert, interpretieren einige frühere Autoren (Literatur bei: WIEDEMANN 1971) die bei verschiedenen hyperthermen Therapieformen beobachtete Eosinopenie als Zeichen einer erhöhten glukosteroidalen Aktivität der NNR. Bei adrenaletomierten Ratten konnte im Gegensatz zu intakten Tieren keine Eosinopenie und Lymphopenie induziert werden, während hypophysektomierte Ratten bei der Hitzeexposition noch eine geringe Eosinopenie und Lymphopenie zeigten (HUBLER et al. 1952).

Die früher auch übliche Bestimmung der 17-Ketosteroide im Urin hat bezüglich der adrenokortikalen Aktivität keine eindeutige Aussagekraft, da der Großteil der damit erfaßten Steroidmetaboliten von DHEA und DHEA-Sulfat stammen und nur ein kleinerer Anteil vom Cortisol (COLLINS und WEINER 1968; WIEDEMANN 1971; TYRRELL und FORSHAM 1983). Die 17-Ketosteroide sind nach den verschiedensten Wärmeanwendungen im Urin vermehrt nachzuweisen (Literatur bei: WIEDEMANN 1971).

Experimente an anästhesierten Hunden (BARLOW et al. 1956; RICHARDS et al. 1956), bei denen die 17-OHCS im adrenalen Venenblut und in der Peripherie gemessen wurden, ergaben bei durch Überwärmungsbad und Wärmestrahlung hervorgerufenen rektalen Temperaturen von 39°C bis 42°C einen zwei- bis siebenfachen Anstieg derselben. Dabei waren schnelle Temperaturanstiege effektiver als verzögerte. Interessant in diesem Zusammenhang sind Versuche an nicht anästhesierten Hunden, bei denen mittels in der präoptischen Region des Hypothalamus implantierten Thermoden diese gezielt erwärmt wurde. Die Folge waren aktivierte Wärmeverlustmechanismen in der Peripherie und erhöhte Plasmacortisolspiegel (CHOWERS et al. 1966). MAC FARLANE (1963) und

ROBINSON und MAC FARLANE (1958) fanden bei ihren Probanden, daß die 17-OHCS- und 17-OCS-Ausscheidung im Urin bei Übungen in heißer Umgebung (40 - 43°C) innerhalb von 30 min schnell abfielen, nach Rückkehr in kühle Umgebung ihre ursprünglichen Werte jedoch schnell wieder erreichten. Die Personen, die sich während der Hitzeexposition besonders verausgabten, zeigten einen deutlichen Anstieg der 17-OHCS-Ausscheidung.

Leichte körperliche Übungen in thermoneutraler Umgebung scheinen die adrenokortikale Aktivität nicht zu beeinflussen (THORN et al. 1953), während schwere Muskularbeit mit einem augenblicklichen Sinken von Plasmacortisol einhergeht (CORNIL et al. 1965). COLLINS et al. (1968) zeigten an Expositionsversuchen männlicher Probanden in der Klimakammer (48°C, niedrige Luftfeuchtigkeit) unter Verwendung von mit Tritium markiertem Cortisol, daß einem anfänglichen Fallen des Plasmacortisolspiegels innerhalb der ersten Stunde im Laufe der zweiten Stunde nach Überschreiten einer kritischen Körpertemperatur von ca. 38,3°C ein Anstieg des Plasmacortisolspiegels folgt, der aus einer erhöhten Sekretionsrate und gleichzeitig beschleunigter Clearance von Cortisol resultiert.

Die bisher aufgeführten Ergebnisse älteren Datums belegen zweierlei. Erstens bewirkt milde Hyperthermie eher ein Sinken der Plasmacortisolkonzentration, während ab einer gewissen thermischen Belastung eindeutig eine Stimulation der NNR nachzuweisen ist. Zweitens findet sich unabhängig vom Grad der thermischen Belastung im Blut eine Eosinopenie.

Man kann annehmen, daß die meisten von WIEDEMANN (1971) zitierten Autoren ihre Probanden eher einer milden Hyperthermie aussetzten, da es sich meist um Untersuchungen üblicher Thermotherapieformen wie Sauna und Thermalbad handelte. Zu erwähnen ist hier, daß WIEDEMANN auch Autoren angibt, die selbst bei ausgeprägter Hyperthermie keine eindeutige Eosinopenie objektivieren konnten.

Unklar bleibt der Grund erniedrigter Plasmacortisolspiegel und gleichzeitig geringerer 17-OHCS-Ausscheidung im Urin bei Expositionsversuchen unter milder Hitzebelastung. Es scheint außerdem ein gewisser Widerspruch zu sein, daß eine während der Hyperthermie erniedrigte Plasmacortisolkonzentration mit Zeichen erhöhter glukok-

steroidaler Aktivität einhergeht (BÜHRING 1984). Anhalte für einen renalen Ursprung der erniedrigten 17-OHCS-Ausscheidung während einer milden Hyperthermie fanden COLLINS und WEINER (1968) nicht, trotz der bei Hyperthermie immer auftretenden Oligurie. Ein Argument gegen den renalen Ursprung der erniedrigten 17-OHCS-Ausscheidung ist die Beobachtung von MAC FARLANE (1963), daß die hitzeinduzierte Oligurie nach Rückkehr in die thermoneutrale Umgebung fortbesteht, während die Kortikosteroide im Urin schnell zu ihren normalen Ausscheidungs-raten zurückkehren. Eine Beeinflussung der renalen Ausscheidungs-raten der Cortisolmetaboliten durch erhöhte Schweißsekretion halten COLLINS und WEINER (1968) aufgrund ihrer eigenen Ergebnisse und Angaben aus der Literatur (LEWIS und THORN 1955; ROBINSON und MAC FARLANE 1958) für nicht gegeben.

Zur Beantwortung der bisher aufgeworfenen Fragen soll eine zusammenfassende Darstellung einiger wichtiger neuerer Untersuchungen beitragen.

Um den Effekt einer durch Exposition in starker Hitze hervorgerufenen akuten Körpertemperatursteigerung auf die Aktivität der Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse zu erkunden, führten COLLINS et al. (1969) folgende Untersuchungen durch:

In einer ersten Serie hielten sich acht Probanden in sitzender Position zwischen 10⁰⁰ und 12⁰⁰ h in einer Klimakammer auf. Die Temperatur betrug 46°C, die relative Luftfeuchtigkeit 52 %, die Luftbewegung ca. 45 m/min. Die Vorruhe dauerte von 9¹⁵ bis 10⁰⁰ h. Der Urin wurde um 9³⁰, 12³⁰, 15³⁰, 18³⁰ h und zur Vervollständigung einer 24 h-Sammelperiode um 6³⁰ h des nächsten Tages gesammelt. Blutentnahmen aus einer oberflächlichen Vene fanden um 9³⁰, 11⁰⁰, 12³⁰ und 15³⁰ h statt. Trinken war während der Hitzeexposition ad libitum gestattet.

In einer zweiten Serie sollten an sechs Personen die Sekretionsraten von Cortisol bestimmt werden. Dazu wurden um 9³⁰ h jeweils 2 - 3 µc 1,2-[³H]-Cortisol in 10 ml NaCl (0,9 %) intravenös injiziert. Es erfolgten halbstündliche Blutentnahmen während der Hitzeexposition sowie um 12³⁰, 14⁰⁰ und 15³⁰ h. Sonst waren die Versuchsbedingungen mit denen der ersten Serie identisch.

Drittens sollte an zwei Personen mittels einer kontrollierten Hyperthermie in einem Testbett (FOX et al. 1967), das eine Elevation der Körpertemperatur bis zu der gewünschten Höhe innerhalb von 15 min und eine anschließende Konstanthaltung zuläßt, die in den ersten beiden Serien gefundene "kritische Temperatur", ab der eine Cortisolsekretion stimuliert wird, näher untersucht werden.

COLLINS et al. erzielten folgende Ergebnisse: Die durchschnittliche 17-OHCS-Ausscheidung im Urin von elf hitzeexponierten Subjekten der Serie 1 und 2 war von der Kontrolle weder in der 24 h-Sammelperiode noch in der Zeit von 9³⁰ - 12³⁰ h signifikant unterschieden. Lediglich in der Phase nach der Hyperthermie, also in der Sammelperiode von 12³⁰ - 15³⁰ h, war die durchschnittliche Ausscheidung gegenüber dem Zeitraum von 6³⁰ - 9³⁰ h leicht signifikant erhöht. Im Vergleich zur Kontrolle war in dieser Phase die Ausscheidung geringgradig erhöht, jedoch nicht signifikant. (24 h-Urin: 11,29 ± 0,90 mg/d für die Kontrolle, 11,78 ± 1,24 mg/d für die hitzeexponierten Probanden.) Das Plasmacortisol sank in der ersten Stunde um 5,4 ± 1,2 µg/dl. Das war ein signifikant stärkeres Absinken des Hormonspiegels ($p < 0,02$) als in der Kontrolle (0,5 ± 0,7 µg/100 ml). Nach einer weiteren Stunde war ein hochsignifikanter Anstieg der Cortisolkonzentration zu verzeichnen. Dreieinhalb Stunden nach dem Verlassen der Klimakammer erreichte sie wieder dem zirkadianen Rhythmus entsprechende Normalwerte. Kortikosteron im Plasma verhielt sich ähnlich, erreichte jedoch nur ein Zehntel der Konzentration von Cortisol (vgl. Abb. 12).

Während der Hitzebelastung stieg die Kerntemperatur linear bis über 39°C (oral) an. In der ersten halben Stunde trat eine betonte Beschleunigung der Herzfrequenz auf, in der darauf folgenden Zeit verlangsamte sich deren Anstieg. Zum Ende der Exposition hin hatten einige Probanden jedoch sprunghafte weitere Anstiege (Zeichen der Belastung!). Der durchschnittliche Anstieg über beide Stunden war von 75 ± 4 auf 135 ± 5 Schläge pro min. Zwei Versuchspersonen erreichten bei gleicher Hitzeintensität nur eine Kerntemperatur von 38,25°C, ihre Herzfrequenz stieg nur auf 120/min. Bei ihnen war am Ende der Hitzeexposition auch keine Plasmacortisolkonzentrationserhöhung zu messen. COLLINS et al. (1969) nehmen an, daß diese beiden Personen zufällig an Hitze akklimatisiert waren. Dafür spricht auch

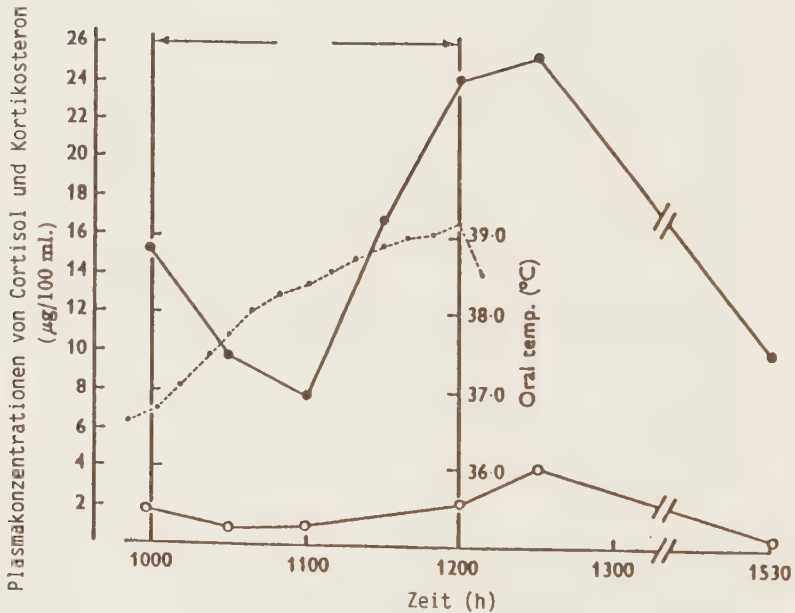


Abb. 12: Effekt einer zweistündigen Hitzeexposition (46°C ; relative Luftfeuchtigkeit 52 %; Luftbewegung ca. 45 m/min) auf die Plasmakonzentration von Cortisol ($\bullet$), die Plasmakonzentration von Kortikosteron ($\circ$) und auf die Körpertemperatur (oral) von ruhenden Probanden.

(nach COLLINS et al. 1969)

die im Vergleich zum Schnitt höhere Schweißrate (452 zu $326 \pm 37 \text{ g/m}^2/\text{h}$ am Ende des Versuchs). Die "kontrollierte Hyperthermie" ergab bei der einen Person eine "kritische Temperatur" von $38,0^\circ\text{C}$, bei der anderen eine von $38,3^\circ\text{C}$, um Plasmacortisolspiegelerhöhungen zu erzielen.

Abb. 13 zeigt von einer Person der zweiten Versuchsserie die Cortisolkonzentration im Plasma und die spezifische Aktivität im Hitze- und im Kontrollversuch. Während die Cortisolkonzentration unter der Hitzeexposition rapide zunahm, verringerte sich die spezifische Aktivität des Cortisols entsprechend. Dies weist auf eine erhöhte Sekretion der NNR hin. In der Nachperiode sank Cortisol stetig ab, die spezifische Aktivität blieb dagegen konstant. Die Sekretion der NNR ist also in der Periode nach der Hitzeexposition supprimiert. Die Plasmaclearance des mit Tritium markierten Cortisols ist unter der Hitze deutlich beschleunigt (Abb. 14). Dabei fällt auf, daß die Geschwindigkeit der Entfernung des markierten Cortisols im Vergleich zur Kontrolle in der ersten Stunde gleichzeitig mit erniedrigtem Plasmacortisol am stärksten zunimmt, dann etwa gleich bleibt, später sogar abnimmt. Daß die kumulierte Tritiumausscheidung in den ersten sechs Stunden nach Beginn der Aufheizung um 4 % gegenüber der Kontrolle erniedrigt ist und dann parallel zur Kontrolle läuft, spricht gegen eine renale Beteiligung an der erhöhten Plasmaclearance von Cortisol (Abb. 15).

Die Sekretionsrate von Cortisol beträgt bei den hitzeexponierten Probanden $27,2 \text{ mg/d}$. Dies ist eine leicht signifikante Steigerung ($p < 0,02$) gegenüber den Kontrollpersonen, bei denen sie bei $20,1 \text{ mg/d}$ liegt. Im schon erwähnten Testbett (vgl. COLLINS et al. 1969) haben COLLINS und FEW (1979) später nochmals die Cortisolanstiege durch kontrollierte Hyperthermie studiert. Bei elf Versuchspersonen wurde die Kerntemperatur innerhalb von 30 min auf $38,0^\circ\text{C}$ angehoben und dann für weitere 60 - 80 min konstant gehalten. Vor der Erwärmung wurde durch eine konstante Infusion, die markiertes Cortisol enthielt, eine annähernd konstante Plasmaradioaktivität (steady state) hergestellt. Aus der Änderung der spezifischen Aktivität und der Konzentration des markierten Cortisols sind Rückschlüsse auf die Sekretionsrate bzw. die "metabolic clearance rate" (MCR) zu

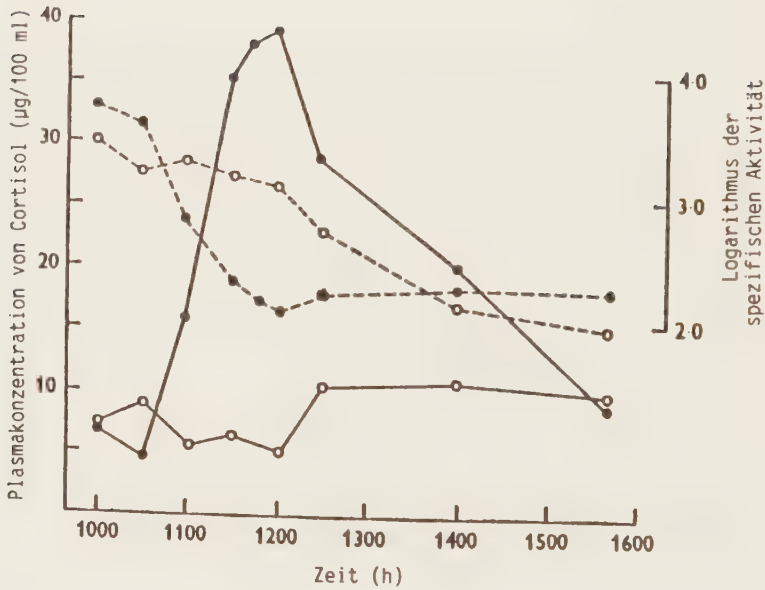


Abb. 13: Die spezifische Aktivität des Plasmacortisols nach einer intravenösen Injektion (9^{30} h) von 2 - 3 μC $1,2$ $[\text{}^3\text{H}]$ -Cortisol bei einem Probanden, der von 10^{00} bis 12^{00} h hitzeexponiert wurde, und bei demselben Probanden in kühler Umgebung. Die spezifische Aktivität unter Hitzebedingungen: ●---●; unter Kontrollbedingungen: o---o; die Plasmacortisolkonzentration in Hitze: ●—●; unter Kontrollbedingungen o—o. (nach COLLINS et al. 1969)

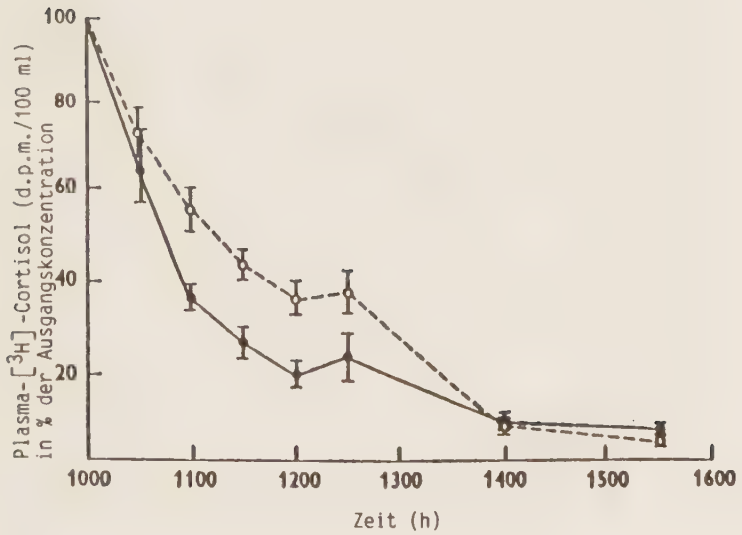


Abb. 14: Extraktionsrate von $[^3\text{H}]$ -Cortisol aus dem Plasma, ausgedrückt in Prozent des Ausgangswertes von 10⁰⁰ h. Sowohl in der Kontrollgruppe (o---o) als auch in der Gruppe unter Hitzeexposition (●---●) nahmen vier Probanden teil.

(nach COLLINS et al. 1969)

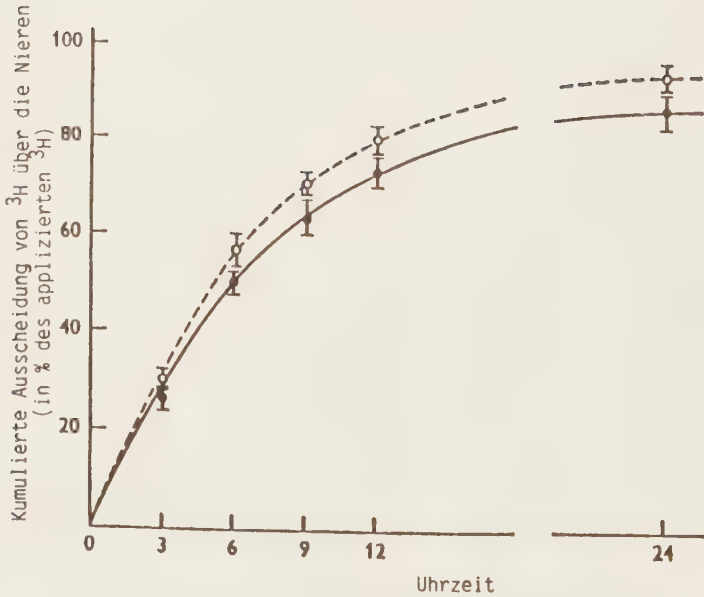


Abb. 15: 24 h-Ausscheidung von Tritium über die Nieren nach intra-venöser Injektion von mit Tritium markiertem Cortisol (Zeitpunkt: 0). Durchschnittliche Werte bei fünf Kontrollprobanden (o) und bei vier hitzeexponierten Probanden (●). Die Hitzeexposition fand zwischen der 30. min und der 180. min der Sammelperiode statt.

(nach COLLINS et al. 1969)

ziehen. Außerdem sollte anhand der ICG-Clearance die hepatische Durchblutung während der Hitzeexposition ermittelt werden. Sie wurde etwa 90 min vor und nach 45minütiger Dauer der Hyperthermie gemessen.

Die Probanden zerfielen hinsichtlich des Cortisolanstieges durch die Hyperthermie in zwei Gruppen. Gruppe A zeigte nur einen sehr geringen Anstieg, Gruppe B dagegen einen deutlich ausgeprägten (Δ Cortisol: $2,7 \pm 1,73$ bzw. $14,0 \pm 3,8 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$). Da der Cortisolanstieg der Gruppe B und zweier Personen der Gruppe A von einem korrespondierenden Sinken der spezifischen Aktivität begleitet war, hat er seine Ursache in einer erhöhten Sekretionsrate der NNR. Die MCR beschleunigte sich bei der Gruppe B auf $138 \pm 20 \%$ des Wertes, der während der Normothermie gemessen wurde, die MCR der Gruppe A erhöhte sich nur auf $105 \pm 5 \%$ des Ausgangswertes. Die Halbwertszeiterhöhung von ICG ließ auf eine mindestens 25 %-ige Reduktion der hepatischen Durchblutung schließen.

Auffallend bei dieser Untersuchung ist, daß im Gegensatz zur Voruntersuchung (COLLINS et al. 1969) schon unterhalb der damals gemessenen Temperaturschwelle von $38,0 - 38,3^\circ\text{C}$ die NNR zur Cortisolsekretion stimuliert wurde. Andere Untersucher (HARRISON 1975; LEPPÄLUOTO et al. 1975) konnten für die Cortisolsekretion ebenfalls keine einheitliche Temperaturschwelle ausmachen. LEPPÄLUOTO et al. (1975) untersuchten Männer, die jahrelang an die Sauna gewöhnt waren. Selbst bei einem sublingualen Temperaturanstieg von 3°C waren weder ACTH noch Cortisol erhöht. FOLLENIUS et al. (1979 a, 1979 b) konnten bei ihren Probanden selbst bei Rektaltemperaturerhöhungen von nur $0,7^\circ\text{C}$ ACTH- und Cortisolanstiege registrieren, allerdings nur bei Versuchspersonen, die sich während der Exposition nicht gut fühlten. Sie gehörten einer Versuchsgruppe an, die vor der Exposition eine natriumarme Diät ($20 - 30 \text{ mEq Na}^+/\text{d}$) einhalten mußte. Bei den vorher auf natriumreiche Kost ($200 \text{ mEq Na}^+/\text{d}$) gesetzten Versuchspersonen wurde durch die milde Hyperthermie der Tagesrhythmus der Cortisolsekretion nicht signifikant beeinflusst, während bei den natriumverarmten Personen große Unterschiede herrschten. Letztere klagten alle über vorübergehendes Unwohlsein.

Durch Hypohydratation wird die Hitzetoleranz ebenfalls vermindert. FRANCESCONI et al. (1984) beschreiben bei hypohydratierten Versuchspersonen

sonen während körperlicher Übungen in feuchter und trockener Hitze (insgesamt 140 min: abwechselnd 25 min körperliche Belastung und 10 min Pause) beachtliche Cortisolanstiege am Ende des Versuchs. Euhydrierte Versuchspersonen zeigten während der körperlichen Übungen in Hitze nur eine geringe Verminderung des Cortisolabfalls, der normalerweise dem zirkadianen Rhythmus entsprechend zu erwarten gewesen wäre.

Zur Klärung des Metabolismus von Cortisol unter einer milden Hyperthermie ist das Verhalten von gebundenem und freiem Cortisol von Bedeutung. BÜHRING et al. (1985) bestimmten die Änderung des ungebundenen Cortisols im Speichel zwölf gesunder Männer (durchschnittlich $23,3 \pm 2,9$ Lebensjahre) während einer Hyperthermie in 39°C heißem Wasser über 40 Minuten. Die Rektaltemperatur stieg durchschnittlich auf $38,3^{\circ}\text{C}$. Zur Kontrolle badeten sechs Versuchspersonen in indifferentem Wasser. In der Vorruhe betrug das Gesamtcortisol im Plasma der hitzeexponierten Versuchspersonen $17,2 \pm 8,3 \mu\text{g/dl}$, im Plasma der Kontrollpersonen $13,0 \pm 4,8 \mu\text{g/dl}$, das freie Cortisol hatte im Speichel eine Konzentration von $7,6 \pm 6,6 \text{ ng/ml}$ bzw. $7,9 \pm 3,4 \text{ ng/ml}$. Am Ende der Hyperthermie bzw. der indifferenten Immersion betrugen die Werte $10,3 \pm 4,0 \mu\text{g/dl}$ gesamtes Plasmacortisol ($2 p < 0,001$) und $3,6 \pm 3,2 \text{ ng/ml}$ freies Cortisol im Speichel ($2 p < 0,05$) bzw. $9,8 \pm 2,7 \mu\text{g/dl}$ ($2 p < 0,05$) und $5,9 \pm 3,4 \text{ ng/ml}$. In der Kontrollgruppe änderte sich das Verhältnis vom gesamten zum freien Cortisol im Beobachtungszeitraum nicht, während es bei den hitzeexponierten Probanden von 22,6 auf 28,6 anwuchs (BÜHRING et al. geben hier ein um den Faktor 10 zu geringes Verhältnis an).

Aus den bisher referierten Ergebnissen können folgende Schlüsse gezogen werden:

1. Exogene Hyperthermie stimuliert die Nebennierenrinde zur vermehrten Cortisolsekretion.
2. Es besteht keine eindeutige Beziehung zwischen Intensität der Hitzebelastung und erhöhter Cortisolsekretion. Eine einheitliche "kritische Temperaturschwelle" für den Beginn einer NNR-Stimulation, wie sie COLLINS et al. (1969) angenommen haben, läßt sich nicht bestätigen. Vielmehr scheinen Parameter, die einen allgemeinen Einfluß auf die Hitzetoleranz haben, wie die Plasmaelektrolyte

(FOLLENIUS et al. 1979 a), das Plasmavolumen (FRANCESCONI et al. 1984) und der Akklimatisationszustand (LEPPÄLUOTO et al. 1975) eine Rolle zu spielen. AGISHI (1976, 1979) stellte tageszeitliche und geschlechtsspezifische Unterschiede fest (vgl. 6.2.).

3. Der Metabolismus von Cortisol (MCR) ist unter Hitze beschleunigt (COLLINS et al. 1969; COLLINS und FEW 1979). Die erniedrigte Leberdurchblutung während der Hitzeexposition (COLLINS und FEW 1979) und die unveränderte bzw. nur in der Nachperiode leicht erhöhte 17-OHCS- und THF- bzw. THE-Ausscheidung im Urin (COLLINS et al. 1969; BÜHRING 1984) sprechen dagegen, daß die erhöhte MCR ihre Ursache in einem beschleunigten Leberumsatz mit entsprechend angestiegener renaler Exkretion hat. BÜHRING et al. (1985) erklären ihre Ergebnisse mit einem "sub hyperthermiam unverhältnismäßig erhöhten Verbrauch".

Die erhöhte MCR durch vermehrten peripheren Verbrauch könnte eine Erklärung abgeben für den unter milder Hyperthermie absinkenden Plasmacortisolspiegel. Die Zeichen einer damit einhergehenden Steigerung der glukosteroidalen Aktivität ständen dazu auch nicht mehr im Widerspruch. Befunde über die Temperaturabhängigkeit biochemischer Reaktionen des Cortisolmetabolismus untermauern die Vorstellung einer unter Hyperthermie erhöhten glukosteroidalen Aktivität bei konstantem oder sogar erniedrigtem Plasmacortisolspiegel.

Die Bindung des Cortisols an CBG (vgl. 3.2.) wird mit zunehmender Temperatur gelockert (MULDON et al. 1967; SEO et al. 1974). Bei fiebernden Patienten (38 - 39°C) sind ca. 15% des Cortisols ungebunden, während normalerweise nur ca. 7,5% frei sind (YAMAMOTO et al. 1978). Dieser zuletzt genannte Befund scheint den Ergebnissen von BÜHRING et al. (1985) zu widersprechen, der bei seinen im Überwärmungsbad untersuchten Probanden bei rektalen Temperaturerhöhungen auf 38,3°C eher erniedrigte freie Cortisolspiegel (im Speichel) feststellte. Zieht man aber in Betracht, daß die Aktivierung des Hormon-Rezeptor-Komplexes im Zytosol je nach Temperatur sehr unterschiedlich lange dauert - bei 20°C 60 min (BAXTER et al. 1972), bei 37°C jedoch nur 30 sec bis 1 min (BAXTER et al. 1972; MUNCK et al. 1972; WIRA und MUNCK 1974) -, so ergibt sich ein anderes Bild: Bei der exogenen Hyperthermie wird die gesamte Körperschale, das sind vor allem die Extremitäten, in den erhöhten Temperaturbereich mitein-

bezogen. Dadurch steigt in der Körperschale die Temperatur beträchtlich, während bei einem Fieber hauptsächlich die Kerntemperatur - und dazu noch relativ gering - ansteigt. Unter einer exogenen Hyperthermie wird daher in der gesamten Körperschale die Aktivierung des Cortisol-Rezeptor-Komplexes erheblich beschleunigt. Innerhalb kurzer Zeit nimmt also die Menge von Cortisol, die an die Zellkerne der Zielzellen gebunden ist, stark zu. Das bei erhöhter Temperatur theoretisch zugunsten des freien Cortisols verschobene Gleichgewicht von proteingebundenem und freiem Cortisol kann sich also gar nicht einstellen, da das freie Cortisol vermehrt in die Zelle aufgenommen wird. Im Plasma werden folglich erniedrigte Konzentrationen von freiem und gebundenem Cortisol gemessen. Da bei einem Fieber der Verbrauch von freiem Cortisol in der Körperschale vermutlich nur wenig oder nicht zunimmt, kommt hier die mit höherer Kerntemperatur sich lockernde Proteinbindung von Cortisol mit Bezug auf die Plasmakonzentration von freiem Cortisol voll zur Geltung.

5.2.2. Cortisolsekretion unter akuter Kälteexposition

Unter akuter Kälteeinwirkung kommt es zu deutlichen Anstiegen der Plasmakonzentration von Cortisol. Eine bestimmte Kältebelastung ruft aber nicht bei allen Individuen den gleichen Cortisolanstieg hervor. Trainierte Taucher hielten sich 42 min in 25,5°C kühlem Wasser auf, ohne daß sich der Cortisolspiegel signifikant veränderte (WEIHL et al. 1981, Versuchsbeschreibung s. 5.1.1.1., S. 43). Dagegen stieg bei drei weiblichen und vier männlichen Versuchspersonen im Alter zwischen 22 und 30 Jahren der Cortisolspiegel bei einem 28°C kühlen Bad in den ersten zehn Minuten kurzzeitig gering (nicht signifikant) an, um nach 20 min am Ende des Bades zur Norm zurückzukehren (KRÖLING et al. 1980). Der Aufenthalt in einem 4°C kalten Raum in der Zeit von 10⁰⁰ - 12⁰⁰ h bewirkte bei neun männlichen und vier weiblichen Probanden im Alter von 20 - 40 Jahren, die eine in Labors übliche Bekleidung trugen, keine vom üblichen zirkadianen Rhythmus abweichende Plasmacortisolkonzentration (GOLSTEIN-GOLAIRE et al. 1970). WILSON et al. (1970) setzten ihre sieben jungen Männer (19 - 25 Jahre) in einer Klimakammer bei einer Temperatur von -5 bis +2°C mit

einer Dauer von drei Stunden einem etwas stärkeren Kältestreß aus. Erkenntlich wird dies u.a. auch an der 12 %-igen Abnahme des Plasmavolumens. Während am Kontrolltag bei 23°C in der Expositionszeit von 15³⁰ - 18³⁰ h die Cortisolkonzentration dem zirkadianen Rhythmus entsprechend signifikant abnahm, blieb sie bei der Kälteexposition bis auf ein geringes Absinken am Anfang praktisch konstant.

In den im Abschnitt 5.1.1.1. (S. 44) erwähnten Klimakammerversuchen von WILKERSON et al. (1974) kam es wie bei den Katecholaminen ab einer Umgebungstemperatur von 15°C bei den zwei entkleideten Versuchspersonen zu Änderungen der Plasmacortisolspiegel. Bei 15°C sank der Cortisolspiegel innerhalb der ersten Stunde entsprechend dem am Vormittag (9³⁰ - 11³⁰ h) zu erwartenden Sekretionsmuster, stieg in der zweiten Stunde jedoch wieder auf die Ausgangswerte an. Die 10°C-Exposition bewirkte bei beiden Individuen in der ersten Hälfte des Versuchs einen annähernd konstanten Cortisolspiegel, in der zweiten Hälfte bei einer Person jedoch einen rapiden Anstieg (ca. 100 %). Bei 5°C nahm die Konzentration von Anfang an bis zum Ende der Exposition stetig zu. Von einer Person liegen jedoch wegen technischer Schwierigkeiten nur die Meßdaten der ersten Stunde vor. An den Expositionsstudien von WILKERSON et al. (1974) wird jedenfalls deutlich, daß die NNR mit steigender Kältebelastung in zunehmendem Maße zur Cortisolsekretion stimuliert wird.

Auch ein nur kurz dauernder Kältereiz, wie ihn der Cold-pressure-Test darstellt, verursacht vorübergehende Cortisolanstiege, obwohl die Kälte nur lokal appliziert wird. Acht junge männliche Studenten mußten beide Hände 10 min lang in 0°C kaltes Wasser halten. Während der Exposition stieg die Konzentration von ca. 10 auf 20 µg/dl. 15 min danach war die Konzentration noch etwas höher als am Ende des Cold-pressure-Testes (HIRAMATSU et al. 1984). Der Cold-pressure-Test, wie hier beschrieben, scheint ein relativ starker thermischer Streß zu sein. LEBLANC et al. (1979) geben an, daß ein Handbad in 5°C kaltem Wasser von 2 min Dauer als unangenehm und schmerzhaft empfunden wird.

5.2.3. Thermische Belastung und entzündungshemmende Wirkung des Cortisol

Im allgemeinen wird angenommen, daß physiologische Cortisolkonzentrationen für antiphlogistische und antirheumatische Effekte nicht ausreichen. Als Minimalkonzentration gelten 10^{-6} mol/l (ca. 36 µg/dl) (JASANI 1979). Diese Konzentration wird zwar bei keiner der oben beschriebenen thermischen Expositionen erreicht, was aber einen heilungsfördernden Effekt des stimulierten Cortisols keineswegs ausschließt. Wie in Abschnitt 5.2.1. gezeigt werden sollte, führt eine exogene Hyperthermie zu einem gesteigerten Cortisolumsatz, ohne daß notwendigerweise ein erhöhter Cortisolspiegel vorliegen muß. Die gleiche Menge an Cortisol kann bei höherer Körpertemperatur in der Peripherie besser ausgenutzt werden. Im Anschluß an eine Kälteexposition kann die Körperschale eine höhere Temperatur aufweisen als vor der Exposition. Auch hier wäre daher eine periphere Umsatzsteigerung des Cortisols denkbar.

Wie die Glukokortikoide in den Entzündungsprozeß eingreifen, ist noch nicht vollständig geklärt. Sie haben offensichtlich einen modulierenden Effekt auf den Verlauf entzündlicher Vorgänge (BONTA 1978). Verantwortlich für die antiphlogistische Wirkung scheint hauptsächlich ihre Fähigkeit zu sein, die Empfindlichkeit der Blutgefäße gegenüber den von sensibilisierten Lymphozyten freigesetzten Entzündungsmediatoren herabsetzen zu können. Die Verminderung der zirkulierenden Monozyten und die Hemmung der Makrophagenstimulierung durch die Lymphokine scheinen eher die "negativen" Effekte der Kortikosteroide zu bewirken: Störung der Wundheilung, Infektanfälligkeit und Immunsuppression. Die neutrophilen Granulozyten und die monozytären Phagozyten werden in ihrer extravaskulären Lokomotion beeinträchtigt. Ihre Zahlen im Blut verhalten sich jedoch zueinander gegensinnig: Die neutrophilen Granulozyten sind erhöht, die Monozyten vermindert. Die Unterdrückung der extravasalen Akkumulation der neutrophilen Granulozyten und ihrer Degranulation wirkt schmerzlindernd, abschwellend und setzt die Blutungsneigung herab. Eine Hemmung der Monozyten reduziert die Verfügbarkeit der Prostaglandine, was ebenfalls zur schmerzlindernden Wirkung der Kortikoide beitragen

soll. Cortisol reduziert die zirkulierenden T-Lymphozyten stärker als die B-Lymphozyten. Eine Verhinderung der durch Antigen aktivierten Lymphokinin- bzw. Antikörperproduktion erfolgt aber nur bei noch nicht sensibilisierten Lymphozyten.

Es wird diskutiert, ob die antiphlogistischen Wirkungen von Cortisol über die Zytosolrezeptoren oder andere molekulare Mechanismen vermittelt werden. Neuerdings wird es als wahrscheinlich angesehen, daß in der physiologischen Rolle des Cortisols im Metabolismus der Kohlenhydrate, Proteine und Lipide die Basis für seine entzündungswidrigen Effekte zu suchen ist: Verminderung der Biosynthese der Entzündungsmediatoren durch Hemmung der Proteinsynthese und/oder der Lipolyse.

Die vitale Rolle, die die Kortikoide für die Integrität der Gefäße spielen, scheint mit dem Kohlenhydratstoffwechsel der Gefäßwände zu tun zu haben. Die Gefäße adrenaletomierter Ratten verlieren ihren Tonus teilweise. Weder die Applikation von Kortikosteron noch die von Adrenalin alleine, sondern nur die kombinierte Verabreichung kann den Tonusverlust wieder rückgängig machen. Möglicherweise ist zur Produktion adrenerger Rezeptoren bzw. zu ihrer Translokation in die Zellmembran die Anwesenheit von Cortisol notwendig (Literatur bei: JASANI 1979).

Die bei hyperthermen Expositionen beobachtete Leukozytose, die Eosinopenie und T-Lymphopenie (WIEDEMANN 1971; WENGNER 1981; BÜHRING 1984) könnten nach dem bisher Gesagten durchaus Zeichen einer erhöhten glukosteroidalen Aktivität darstellen. Dabei ist jedoch nicht außer acht zu lassen, daß die Lokomotion und die Funktionen der Entzündungszellen auch unabhängig vom Cortisol temperaturabhängig sind (BÜHRING 1984, 1985).

5.3. HGH und Prolaktin

Die beiden Polypeptidhormone werden gemeinsam besprochen, erstens wegen der teilweise gegebenen Gemeinsamkeit ihrer biochemischen Struktur und zweitens wegen ihrer ähnlichen Wirkungen auf den Stoffwechsel des Organismus (vgl. Kapitel 3, S. 23 f).

Bisher ist allgemein anerkannt, daß HGH und PRL durch Wärme und Kälte in ihrer Sekretion beeinflusst werden. Ob dies bedeutet, daß beide Hormone oder auch nur eines von beiden in die Thermoregulation involviert sind oder ob ihre Stimulation lediglich eine unspezifische Streßreaktion darstellt, ist noch nicht geklärt (MILLS und ROBERTSHAW 1981; WEEKE und GUNDERSEN 1983).

Kälte hemmt die HGH- und PRL-Sekretion. Eine zentrale Abkühlung von durchschnittlich $0,86 \pm 0,11^{\circ}\text{C}$ verursachte eine fast komplette Unterdrückung der HGH-Sekretion (WEEKE und GUNDERSEN 1983; Abb. 16). Auch GALBO et al. (1979) stellten eine Suppression von HGH fest, als sie Schwimmen in kaltem Wasser mit Schwimmen in thermoneutralem Wasser verglichen. Bei OKADA et al. (1970) blieb der HGH-Spiegel während einer zweistündigen Kälteexposition von sechs weiblichen und männlichen Versuchspersonen konstant niedrig ($< 1,1 \text{ ng/ml}$), um erst in der Wiedererwärmungsphase auf mehr als $4,2 \text{ ng/ml}$ anzusteigen. Die unter 5.1. schon erwähnte Exposition von trainierten Tauchern in $25,5^{\circ}\text{C}$ kühlem Wasser hatte auf den HGH-Blutspiegel keinerlei Einfluß (WEIHL et al. 1981). Auch GOLSTEIN-GOLAIRE et al. (1970) konnten keine Änderung der HGH-Sekretion nachweisen, als sie 13 Probanden einem milden Kältestreß aussetzten. Die PRL-Plasmakonzentration sank bei sechs gesunden Männern (20 - 33 Jahre) während eines eineinhalbstündigen Aufenthaltes in einer Klimakammer bei einer Temperatur von 13°C signifikant. Die mittlere Hauttemperatur der Probanden verringerte sich um $4,3^{\circ}\text{C}$, die Kerntemperatur um $0,2^{\circ}\text{C}$ (MILLS und ROBERTSHAW 1981). Bei Ratten und Rindern wurde durch Kälte ebenfalls eine Suppression der PRL-Sekretion gefunden (Literatur bei: MILLS und ROBERTSHAW 1981).

Wärme dagegen erhöht die HGH- und PRL-Konzentrationen im Blut. Die Intensität der Hitzeeinwirkung hat einen entscheidenden Einfluß auf die Quantität der Sekretionssteigerung beider Hormone. Geringe Kerntemperaturanhebungen (ca. $1,5 - 1,9^{\circ}\text{C}$, durch hypertherme Bäder oder Klimakammer hervorgerufen, gehen mit mäßiger Steigerung der HGH-Sekretion einher (Abb. 16, Abb. 17). Dabei fällt auf, daß die interindividuellen Werte erheblich schwanken (WEEKE und GUNDERSEN 1983; OKADA et al. 1972). Bei mehrmaligen Untersuchungen derselben Versuchspersonen können die Unterschiede gut reproduziert werden

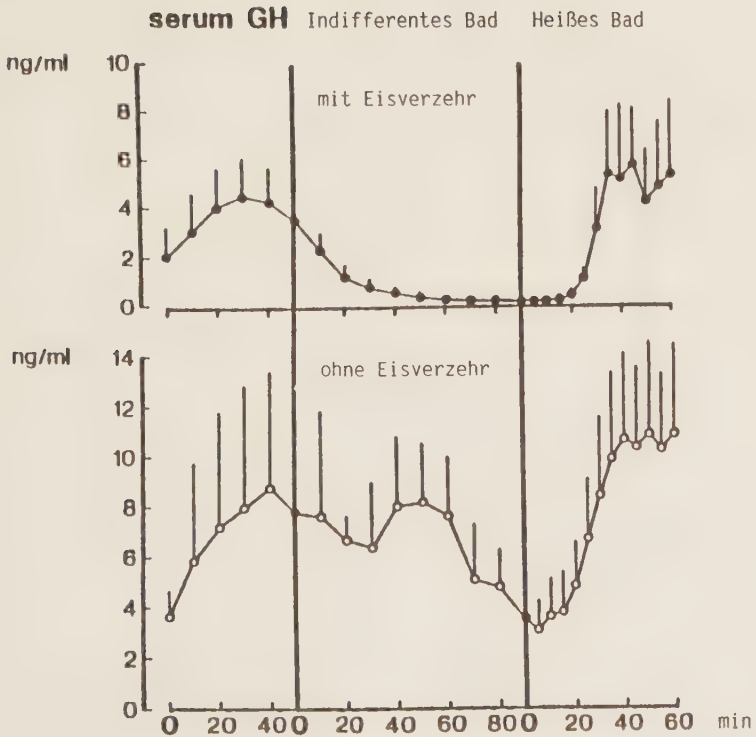


Abb. 16: Die Plasmakonzentrationen des GHG während einer 50minütigen Vorperiode, auf die das eine Mal eine neutrale Immersion mit gleichzeitigem Eisverzehr ($n = 7$, obere Kurve), das andere Mal nur eine neutrale Immersion ($n = 5$, untere Kurve) folgt. Im Anschluß daran wurde die Wassertemperatur in beiden Gruppen für die Dauer von 60 min auf $39,6^{\circ}\text{C}$ angehoben.

(nach WEEKE und GUNDERSEN 1983)

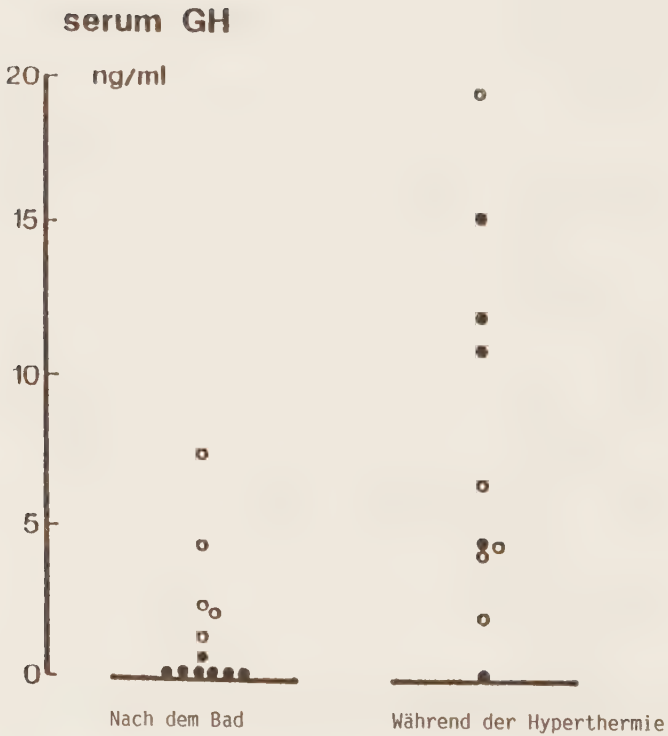


Abb. 17: Links: Konzentration des HGH im Plasma am Ende der 90minütigen Badeperiode mit (●) und ohne (○) gleichzeitigen Eisverzehr. Rechts: Anstieg der HGH-Konzentration im Plasma während der den beiden Badeperioden nachfolgenden Hyperthermie.

(nach WEEKE und GUNDERSEN 1983)

(BÜHRING 1984). Für GHG besteht eine enge Korrelation zur aktuellen Umgebungstemperatur (BÜHRING 1984). Keine Korrelation ergibt sich zwischen Anstieg der GHG-Konzentration und der Kerntemperaturerhöhung (WEEKE und GUNDERSEN 1983). Dagegen fanden die zuletzt genannten Autoren eine enge negative Korrelation zwischen der GHG-Konzentration im Blutplasma am Ende der Überhitzung und dem prozentualen Idealgewicht. OKADA et al. (1972) untersuchten in ihrer oben erwähnten Versuchsserie auch eine fettsüchtige Person. Bei ihr stieg das GHG während der 60minütigen Hitzeexposition von 2 ng/ml auf nur 3,5 ng/ml an. Dieser Befund stimmt mit der von WEEKE und GUNDERSEN gefundenen Beziehung überein.

Kerntemperaturerhöhungen über 3°C rufen durchschnittliche GHG-Anstiege zwischen $36,78 \pm 7,96$ und 57 ± 17 ng/ml hervor (LEPPÄLUOTO et al. 1975; ZIERDEN et al. 1975). Bei den Befunden von LEPPÄLUOTO et al., dessen Probanden sich 15 min in einer Sauna bei 100°C aufhielten, sind zwei Aspekte von besonderem Interesse: Zum einen erreichte GHG sein Maximum erst, als die sublinguale Temperatur schon wieder auf ihren Ausgangswert gesunken war, zum anderen zeigten die saunagewöhnten Probanden keine Veränderung der normalen ACTH-Sekretion. Hypohydration resultiert in gegenüber der Euhydratation erhöhten GHG-Plasmaspiegeln während körperlicher Übungen in hyperthermer Umgebung (FRANCESCONI et al. 1984).

Die PRL-Konzentration steigt schon bei leichter Haut- und Kerntemperaturerhöhung stetig an. Abb. 18 zeigt die von MILLS und ROBERTSHAW (1981) gefundene lineare Beziehung zwischen mittlerer Körpertemperatur und Prolaktinspiegel im Blutplasma. Befunde von FOLLENIUS et al. (1979 b) stimmen hiermit nicht überein. Trotz eines rektalen Temperaturanstieges von 0,65°C veränderten sich bei ihren Klimakammerversuchen die Prolaktinspiegel nicht signifikant. Allerdings sind ihre Ausgangswerte mit Werten zwischen 15 - 30 ng/ml ungewöhnlich hoch, so daß mögliche Sekretionsänderungen dadurch wahrscheinlich maskiert wurden (MILLS und ROBERTSHAW 1981). Nach einem 20minütigen Saunaaufenthalt (85 - 90°C) beobachteten ADLERCREUTZ et al. (1976) an ihren männlichen Probanden 14fache Prolaktinanstiege. Die Konzentrationen stiegen bis zu 500 ng/ml. Das sind die höchsten Werte, die

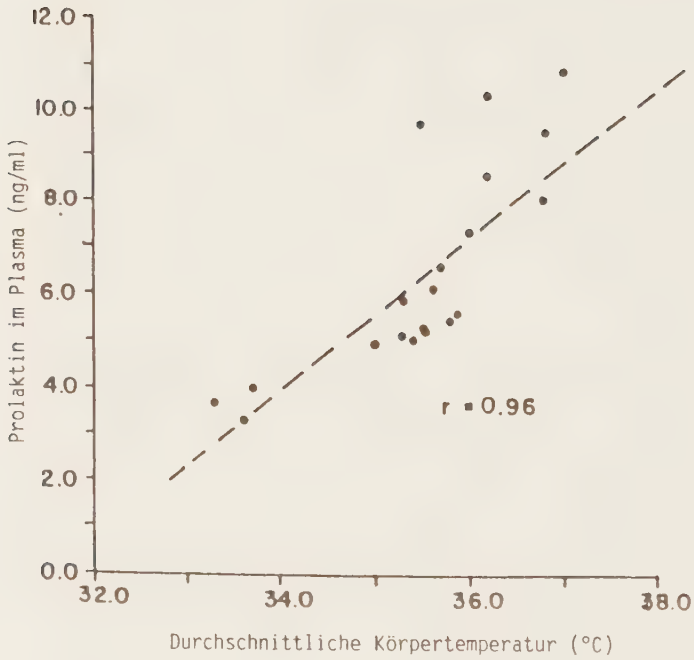


Abb. 18: Lineare Beziehung zwischen der Plasmakonzentration von PRL und der mittleren Körpertemperatur.

(nach MILLS und ROBERTSHAW 1981)

jemals bei gesunden Männern gemessen wurden. Auch die Prolaktinspiegel stehen zur aktuellen Umgebungstemperatur in einem engeren Verhältnis als zur Rektaltemperatur (BÜHRING 1984).

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß Wärme die HGH- und Prolaktinkonzentration erhöht, während Kälte das Gegenteil bewirkt. Die Sekretionsförderung durch mäßige Wärme kann nicht durch einen unspezifischen Streß erklärt werden. Wäre der Stimulus unspezifisch, müßten auch bei der Kälteexposition erhöhte Werte gefunden werden. Die temperaturabhängigen Änderungen des zirkulierenden Prolaktins bei Rindern werden durch Modifikation der Sekretion und des Metabolismus hervorgerufen (MILLS und ROBERTSHAW 1981). Beim Menschen sind diese beiden Faktoren sowohl für HGH als auch für Prolaktin zu diskutieren.

MILLS und ROBERTSHAW (1981) nehmen für die von ADLERCREUTZ et al. (1976) nach der Saunaexposition gefundene exzessive PRL-Konzentrationserhöhung an, daß an ihrem Zustandekommen eine große unspezifische Streßkomponente beteiligt sein muß. WEEKE und GUNDERSEN (1983) führen die Schwierigkeit, die Rolle der Körpertemperatur bei der Regulation der HGH-Sekretion zu verstehen, darauf zurück, daß die Bedeutung und Funktion des Wachstumshormons beim Erwachsenen bisher noch wenig verstanden werden.

Die festgestellte Hemmung von HGH durch Kälteexposition widerspricht meines Erachtens nicht den allgemein bekannten Wirkungen des Hormons. Da bei der Kälteexposition die vermehrte Bereitstellung von oxidierbarem Substrat zur Aufrechterhaltung der Körpertemperatur der gesteigerten Kalorigenese dienen muß, wäre eine gesteigerte Wachstumshormonsekretion, die den anabolen Stoffwechselweg fördert und damit der Kalorigenese ihre Substrate bestreitet, der Temperaturhomöostase nicht förderlich. Umgekehrt könnte eine erhöhte HGH-Sekretion während der Hitzeexposition über die Förderung des Proteinanabolismus zur Verminderung der Kalorigenese führen und damit den thermoregulatorischen Belangen dienlich sein. Gestützt werden diese Thesen dadurch, daß Injektionen von L-Dihydroxyphenylalanin (L-Dopa), eine die Blut-Hirn-Schranke überwindende Vorstufe von Noradrenalin und Dopamin, beim Menschen zur erhöhten Plasmawachstumshormonkonzentration, die mit Verminderung der Hitzeproduktion einhergeht, führen

(BOYD et al. 1974). Allerdings bestand zwischen der HGH-Konzentrationserhöhung und dem rektalen Temperaturabfall keine signifikante Beziehung.

5.4. TSH, T₃, T₄

Den Schilddrüsenhormonen kommt in der Thermogenese eine wichtige Rolle zu (FINDLING und TYRRELL 1983; NAGATA et al. 1976). Das wird u.a. an dem pathologischen Zustand der Hypothyreose deutlich. So geht die ausgeprägte Hypothyreose mit erniedrigter Körpertemperatur einher (FINDLING und TYRRELL 1983). Das Myxödemkoma, der Endzustand bei schwerer, meist lange bestehender Schilddrüsenunterfunktion, tritt vorwiegend im Winter auf (NIELSEN und RANLØV 1964). Extreme Hyperthyreose andererseits ist oftmals von Fieber begleitet. T₃ und T₄ scheinen jedoch beim Menschen für die kurzfristige Thermoregulation nicht von Bedeutung zu sein, da es nach Schilddrüsenstimulation bzw. nach exogener Zufuhr von Hormonen sehr lange dauert, bis in der Peripherie eine Wirkung erkennbar wird. Nach T₄-Verabreichung an hypothyreote Patienten dauert es 24 - 48 Stunden, bis eine Steigerung des Grundumsatzes einsetzt. Auch nach T₃-Applikation vergehen einige Stunden bis zur Erhöhung der Sauerstoffaufnahme (FINDLING und TYRRELL 1983). Das heißt natürlich nicht, daß akute Kälte nicht in der Lage sei, die Hypophysen-Schilddrüsen-Achse zu stimulieren.

Im Gegensatz zu einigen Tierarten (Literatur bei: NAGATA et al. 1976; GOLSTEIN-GOLAIRE et al. 1970; WILSON et al. 1970), bei denen akute Kälteexposition eindeutig TSH und die Schilddrüsenhormone im Blutplasma erhöht - vermutlich vermittelt über die Aktivierung von TRH (SZABO und FROHMANN 1977) -, scheint dies beim Menschen kaum oder nur unter bestimmten, bisher nicht eindeutig definierten Bedingungen der Fall zu sein. WILSON et al. (1970), die ihre Probanden einem dreistündigen, relativ starken Kältestreß (+2 bis -5°C) aussetzten (vgl. 5.1. und 5.2.), konnten bei diesen keine Beeinflussung der Hypophysen-Schilddrüsen-Achse aufdecken. Das von ihnen verwendete biologische Testverfahren zur Abschätzung der TSH-Konzentration im Plasma war zwar so unempfindlich, daß nur TSH-Spiegel gemessen

werden konnten, die weit oberhalb der normalen physiologischen Werte lagen. Da aber im Radiojodtest keine erhöhte spezifische Aktivität des Plasmajods nachgewiesen werden konnte, weder das PBI noch der T_3 -Uptake sich änderten, schlossen die Autoren eine erhöhte Schilddrüsenaktivität unter ihren Versuchsbedingungen aus.

Auch bei der schon erwähnten zentralen Abkühlung mittels Eisverzehr (vgl. 5.1.) änderten weder TSH noch die Schilddrüsenhormone ihre Plasmakonzentrationen (WEEKE und GUNDERSEN 1983). NAGATA et al. (1976) fanden bei 24 gesunden Männern im Alter von 22 - 40 Jahren, die zur Sommerszeit in einem 4 - 6°C kühlen Raum drei Stunden lang eine leichte Tätigkeit verrichteten, keine Änderung von TSH, T_3 und T_4 .

Neugeborene, die bei Raumtemperatur eine Unterkühlung erfahren, zeigen 3 bis 4 Stunden nach ihrer Geburt signifikante TSH-Anstiege (FISHER und ODELL 1969). WILBER und BAUM (1970) prüften die Aktivität der Schilddrüse bei Kindern, die wegen chirurgischer Eingriffe am Herz-Kreislauf-System unter 20°C unterkühlt wurden. Bei vier Patienten ermittelten sie deutliche TSH-Anstiege, bei zwei keinen, bei einem sogar ein deutliches Absinken.

Obwohl der Kältestreß, dem die 13 Versuchspersonen von GOLSTEIN-GOLAIRE et al. (1970) ausgesetzt waren, geringer war als bei den Probanden von WILSON et al. (siehe oben) - im Gegensatz zu den letzteren hatten erstere keine Hämatokritveränderungen -, hatten die meisten von ihnen deutliche TSH-Anstiege, die weit über die Expositionszeit von 120 min hinaus anhielten. Die individuellen Antworten variierten sehr stark. Sie konnten jedoch gut reproduziert werden. Normalerweise trat der Konzentrationsanstieg spät auf und hielt mindestens 4 Stunden an, obwohl die Probanden sich schon nach 2 Stunden wieder in thermoneutraler Umgebung aufhielten. Nur eine Person zeigte frühzeitig einen markanten Anstieg von TSH, dem ein schnelles Verschwinden des Hormons folgte.

In einem 28°C kühlen Bad, in dem 7 männliche und weibliche Probanden untersucht wurden, erfolgte nach 10 min ein leichter TSH-Anstieg, nach 20 min stiegen T_3 und T_4 an. T_3 und T_4 waren nach einer Stunde wieder auf der Höhe der Ausgangswerte (WENGNER 1981).

Die Ergebnisse sind zwar nicht sehr eindeutig, aber unter gewissen Bedingungen scheint die Hypophysen-Schilddrüsen-Achse durch akute Kälteexposition zu aktivieren zu sein. Da die TSH-Sekretion pulsatil erfolgt und die höchsten Plasmakonzentrationen am frühen Morgen, die niedrigsten am späten Nachmittag bzw. frühen Abend zu messen sind, ist es möglich, daß tageszeitliche Unterschiede in der Empfindlichkeit auf Kältereize bestehen. GOLSTEIN-GOLAIRE und WENGNER, die positive Ergebnisse erzielten, führten ihre Experimente vormittags durch, WILSON et al. und WEEKE und GUNDERSEN mit negativen Ergebnissen nachmittags. Möglicherweise spielt auch die uneinheitliche Nahrungsaufnahme der Probanden der verschiedenen Expositionsstudien für die gefundenen Divergenzen eine Rolle (INGRAM und KACIUBA-USCILKO 1977). Die Verschiedenheit der individuellen TSH-Antwort auf Kältereiz könnte auch mit den unterschiedlich ausgebildeten Kälteschutzmechanismen, wie Vasokonstriktion und catecholamininduzierte Wärmeproduktion, zu tun haben (GOLSTEIN-GOLAIRE et al. 1970). Zur Langzeitexposition vgl. Kapitel 8.

Akute Hitzeexposition von Tieren erhöht deren Grundumsatz und ihre Schilddrüsenaktivität, lange andauernde Hitze bewirkt im Zuge der Akklimatisation das Gegenteil (COLLINS und WEINER 1968; SCHMIDT 1975). Beim Menschen konnte weder durch 42°C heiße Bäder von 10- bzw. 20minütiger Dauer (AGISHI et al. 1979; WENGNER 1981) noch durch einen 15minütigen Saunaaufenthalt bei 100°C (LEPPÄLUOTO et al. 1975) die Hypophysen-Schilddrüsen-Achse stimuliert werden.

5.5. Vasopressin (ADH) und Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Kälte und Wärme wirken sich in unterschiedlicher Weise auf das Plasmavolumen, die Urinausscheidung und die Schweißsekretion aus (vgl. 5.1.1.1. und 5.1.1.2.). Sie stellen damit Eingriffe in den Elektrolyt- und Wasserhaushalt dar. Es sind folglich auch Veränderungen der Aktivität derjenigen Hormone zu erwarten, die der Regulation von Elektrolyt- und Wasserhaushalt dienen. Vor der Besprechung der

einschlägigen Arbeiten erfolgt deshalb eine kurze Darstellung der wichtigsten Eigenschaften des Vasopressins, des Renin-Angiotensin-Systems und des Aldosterons:

Vasopressin ist wie das Oxytocin ein Nonapeptid des Hypophysenhinterlappens. Sein wichtigster Effekt ist die Erhöhung der renalen Wasserreabsorption. In Anwesenheit von ADH kann die Niere beim Erwachsenen einen Harn mit einer Osmolalität von 1200 mosm/kg Wasser bei einem Harnfluß von ca. 0,5 ml/min produzieren. Fehlt ADH dagegen - wie beim Diabetes insipidus -, beträgt der Urinfluß bis zu 15 - 20 ml/min, und die Urinkonzentration beläuft sich nur auf 30 mosm/kg Wasser. Die vasokonstriktorischen Eigenschaften des Vasopressins und ihre Bedeutung für die Zirkulation sind Gegenstand jüngster Forschung.

An der Konstanzhaltung des Wasserbestandes des Körpers, der bei freier Wasserzufuhr lediglich Schwankungen von 1 - 2 % aufweist (RAMSAY 1983 a), sind hauptsächlich der Durstmechanismus und die Vasopressinkontrolle der Diurese beteiligt. Beide Mechanismen sprechen sowohl auf die zelluläre als auch auf die extrazelluläre Dehydratation an. Erhöht sich die Osmolalität der extrazellulären Flüssigkeit durch Substanzen, die die Zellmembran nicht oder kaum permeieren können, wie z.B. NaCl, tritt eine Wasserverschiebung vom intrazellulären in das extrazelluläre Kompartiment ein. VERNEYS These (1947), daß mit der allgemeinen Dehydratation durch Erregung hypothalamischer Osmorezeptoren die Vasopressinsekretion des HHL stimuliert wird, erhält durch neuere Arbeiten ihre Bestätigung. Die Läsion des Gefäßorgans der Lamina terminalis, eines der zirkumventrikulären Organe, verhindert die Vasopressinsekretion und den Durstmechanismus auf innerhalb des physiologischen Bereiches liegende Plasmaosmolalitätserhöhungen (THRASHER et al. 1982).

Extrazelluläre Dehydratation ohne Veränderung der Osmolalität, hervorgerufen zum Beispiel durch Blutungen oder akute Kälteexposition (ATTERHÖG et al. 1975), ist ebenfalls ein Stimulus der Vasopressinsekretion. Kleine Volumenänderungen haben einen minimalen Effekt. Beträgt die Plasmavolumenerniedrigung mehr als 10 %, kommen Vasopressinkonzentrationen bis zu 100 pg/ml vor. Da die maximale Wasserkonservierung schon bei wesentlich geringeren ADH-Konzentrationen

erreicht wird (10 - 20 pg/ml), haben diese Spitzenwerte eher eine Bedeutung für die Aufrechterhaltung des Blutdruckes unter hypovolämischen Zuständen.

Auf welche Art und Weise eine Verminderung des Plasmavolumens zur Stimulation von Vasopressin führt, ist noch nicht vollständig geklärt. Möglicherweise werden durch mäßige Volumenreduktion Rezeptoren im linken und rechten Vorhof und im Lungenkreislauf erregt. Bei starker Volumenverminderung könnte es zusätzlich reflektorisch über arterielle Barorezeptoren zur ADH-Sekretion kommen. Darüberhinaus kann Vasopressin von Angiotensin II stimuliert werden. Die Angiotensinbildung wird bei Hypovolämie durch die dadurch erhöhte Aktivität von Renin angeregt.

Geht eine extrazelluläre Dehydratation mit einer Plasmaosmolalitätserhöhung einher, so bewirkt die dadurch hervorgerufene Flüssigkeitsverschiebung vom intra- in den extrazellulären Raum, daß der Wasserverlust zwischen beiden Kompartimenten geteilt wird. Sowohl extrazelluläre Dehydratation als auch Plasmaosmolalitätserhöhung wirken sich stimulierend auf die Vasopressinsekretion aus. Bei extrazellulärem Elektrolyt- und Volumenverlust findet mehr oder weniger eine Flüssigkeitsverschiebung in den intrazellulären Raum statt. In dieser Situation bleibt Vasopressin im Plasma eher konstant oder erhöht sich trotz verminderter Plasmaosmolalität sogar (Literatur bei: RAMSAY 1983 a).

Renin wird in den juxtaglomerulären Zellen des Nephrons gebildet. Es ist ein proteolytisches Enzym mit einem Molekulargewicht von ungefähr 40 000 und einer HWZ von ca. 30 min. Über den Blutstrom erreicht es sein Substrat, das Angiotensinogen. Von diesem, einem α_2 -Globulin, das in der Leber gebildet wird, spaltet Renin das inerte Dekapeptid Angiotensin I ab. Angiotensin I wird durch das Converting-Enzym, das vorwiegend in der Lunge vorkommt, zu dem biologisch aktiven Oktapeptid Angiotensin II hydrolysiert. Das Angiotensin II hat wegen der in den meisten Geweben des Körpers vorhandenen Angiotensinasen nur eine HWZ von ca. 1 min.

Das Angiotensinogen, das auch Reninsubstrat genannt wird, kommt im menschlichen Plasma normalerweise in einer konstanten Konzentration von 1 $\mu\text{mol/l}$ vor. Da diese Konzentration unterhalb von V_{max} der

enzymatischen Verwandlung von Reninsubstrat in Angiotensin I liegt, kann erhöhte Reninsubstratbildung in der Leber ebenfalls zu vermehrter Angiotensin I- und damit Angiotensin II-Bildung führen. Glukokortikoide und Östrogene stimulieren die Reninsubstratbildung.

Angiotensin II hat einen starken vasokonstriktorischen Effekt auf die peripheren Arteriolen und die glatte Muskulatur der übrigen Gefäße. Die Nebennierenrinde wird durch Angiotensin II direkt zur Aldosteronsekretion veranlaßt. In vielen Fällen spielt Angiotensin II daher eine zentrale Rolle bei der Regulation des Natriumhaushaltes.

Die Stimulation des Renin-Angiotensin-Systems ist folglich in zweifacher Weise wichtig. Bei reduzierter extrazellulärer Flüssigkeit trägt die vasokonstriktorische Komponente von Angiotensin II bei zur Aufrechterhaltung des Blutdruckes, während die Aldosteron stimulierende Komponente über die Natriumretention zur Erhaltung des Blutvolumens beiträgt. Ein dritter Effekt von Angiotensin II ist die Aktivitätssteigerung der sympathischen Nervenendigungen in den peripheren Blutgefäßen und des Nebennierenmarks. Über die zirkumventrikulären Organe ist Angiotensin II auch zentral wirksam. Es stimuliert u.a. das Durstgefühl, den Salzappetit, die Vasopressin- und ACTH-Sekretion.

Die Bildung von Angiotensin II wird indirekt über die des Angiotensin I von Renin kontrolliert. Wie erniedrigter Blutdruck zur erhöhten Reninsekretion führt, ist noch nicht vollständig geklärt. Die Barorezeptortheorie nimmt an, daß die juxtaglomerulären Zellen als ihre eigenen Barorezeptoren fungieren und bei Blutdruckanstieg weniger Renin ausschleusen. Eine andere Theorie geht davon aus, daß die in der Nähe des juxtaglomerulären Apparates gelegenen Zellen der Macula densa auf die Natrium- oder Chloridkonzentration der in den distalen Tubuli strömenden Flüssigkeit reagieren. Ein anderer wichtiger Aspekt ist die Reninfreisetzung durch erhöhte sympathische Aktivität.

Generell ist die Hypovolämie als Hauptstimulus von Renin anzusehen. Hypovolämie senkt den Blutdruck und forciert übereinstimmend mit der Barorezeptortheorie die Reninsekretion. Da dabei ebenfalls die glomeruläre Filtration zurückgeht, könnte eine niedrigere Natrium- bzw. Chloridkonzentration im Filtrat ebenfalls zur erhöhten Renin-

freisetzung führen. Schließlich hemmen sowohl Vasopressin als auch Angiotensin II die Reninsekretion (Literatur bei: RAMSAY 1983 b; HIERHOLZER 1977).

Aldosteron ist ein in der Zona glomerulosa der NNR gebildetes Steroid, dessen Hauptaktivität in der Regulation der Plasmaelektrolyte besteht. Es werden zwar auch in der Zona fasciculata, dem Hauptort der Glukosteroidbildung, Mineralokortikoide produziert, die aber wegen ihrer starken Bindung an Proteine eine vergleichsweise geringfügige Wirksamkeit haben. Aldosteron ist zu 30 - 40 % frei im Plasma vorhanden. Gesteuert wird Aldosteron vorwiegend, wie schon erwähnt, vom Renin-Angiotensin-System. Aber auch ACTH, die Calciumkonzentration und andere Faktoren, die der Volumen- und Elektrolytregulation dienen, beeinflussen die Aldosteronkonzentration im Blutplasma. Seine Aktivität entfaltet Aldosteron in der distalen Tubuluszelle, wie in Kapitel 2 (S. 13) beschrieben. Aldosteron wirkt darüberhinaus auch auf andere sekretorische Systeme wie die Speicheldrüsen, die Schweißdrüsen und die Darmschleimhautdrüsen (Literatur bei: BIGLIERE und KATER 1983).

Hitzestress

Der Effekt des Hitzestresses auf den Wasserhaushalt und das Plasmavolumen wurde in der Vergangenheit eingehend studiert (Literatur bei: RÖCKER et al. 1982). RÖCKER et al. (1982) untersuchten den Zusammenhang zwischen durch Hitzeexposition hervorgerufenen Flüssigkeitsverschiebungen und den damit einhergehenden Auswirkungen auf die ADH-Sekretion. Dazu setzten sie elf gesunde Versuchspersonen im Alter von 18 - 26 Jahren einem vierstündigen Saunabad bei 70 - 75°C und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 10 - 20 % aus. Jeweils die letzten zehn Minuten jeder Stunde wurden in einer neutralen Umgebungstemperatur verbracht. Blutentnahmen wurden vor und am Ende der Hitzeexposition sowie kurz, 90 min und 180 min nach der Exposition vorgenommen. Während des ganzen Experiments durften die Probanden keine Flüssigkeit zu sich nehmen. Am Ende der Saunaexposition war die Plasmaosmolalität erhöht, das Plasmavolumen erniedrigt, und das ADH war auf das Doppelte des Ausgangswertes angestiegen. Obwohl

180 min nach dem Saunaaufenthalt die Plasmaosmolalität noch erhöht und das Plasmavolumen noch erniedrigt waren, zeigte das Vasopressin schon wieder normale Werte.

In der in Abschnitt 5.2.1. erwähnten Arbeit von FOLLENIUS et al. (1979 a) geht es weniger um die dort beschriebene Hitzewirkung auf die Cortisolsekretion als um die enzymatische und hormonelle Kontrolle der Aldosteronbiosynthese unter hoher Umgebungstemperatur. Daher wurde während der Hitzeexposition in kurzen Intervallen (10 oder 20 min) Blut entnommen, um die Plasmakonzentrationen von Aldosteron, Reninaktivität (Angiotensin I), Cortisol und den Plasmaelektrolyten Na^+ und K^+ zu messen. An den Experimenten nahmen gesunde Freiwillige im Alter von 20 - 28 Jahren teil. Von 10⁰⁰ - 11³⁰ h wurden die Probanden einer Hitze von 46°C bei einer Luftfeuchtigkeit von 35 mbar ausgesetzt. Danach durften sie nach Belieben Flüssigkeit zu sich nehmen. Eine Gruppe hatte zuvor eine Diät mit niedrigem Na^+ -Gehalt (20 - 30 mEq Na^+ /d), eine andere eine Diät mit hohem Natriumgehalt (200 mEq Na^+ /d) bekommen. Unabhängig von der Diät stieg die Körpertemperatur zwischen 0,5 und 0,9°C an. Die Gewichtsverluste betrugen 413 - 568 g. Der Hämatokrit und die Proteinkonzentration änderten sich nicht. Das Plasmavolumen, kalkuliert aus Hämoglobin und Hämatokrit (DILL und COSTILL 1974), nahm um ca. 5,3% ab. Die unterschiedliche Natriumdiät hatte darauf keinen Einfluß. Die Na^+ -Konzentration im Plasma war bei der der Natriumrestriktion unterworfenen Gruppe signifikant niedriger und die K^+ -Konzentration bei beiden Gruppen gleich. Die Hitze hatte weder auf die Na^+ - noch die K^+ -Konzentration einen signifikanten Einfluß. Aldosteron und Angiotensin I (PRA) waren in der Gruppe mit hoher Na^+ -Konzentration zu Beginn der Exposition signifikant niedriger als bei der anderen Gruppe (Abb. 19). In beiden Diätgruppen nahmen die Aldosteronkonzentrationen um das Dreifache und die PRA um das 1,7fache zu. Bei den Probanden unter Natriumrestriktion waren jedoch sowohl die Ausgangswerte als auch die Postexpositionswerte wesentlich höher (Abb. 19). Aldosteron und PRA korrelierten in beiden Gruppen bei fast allen Probanden. Zu Cortisol vgl. 5.2.1. Es gab jedoch auch Individuen, die einen hitzeinduzierten Aldosteronanstieg zeigten, ohne daß gleichzeitig Cortisol oder die PRA erhöht waren. Bei den Versuchspersonen, die sich während der

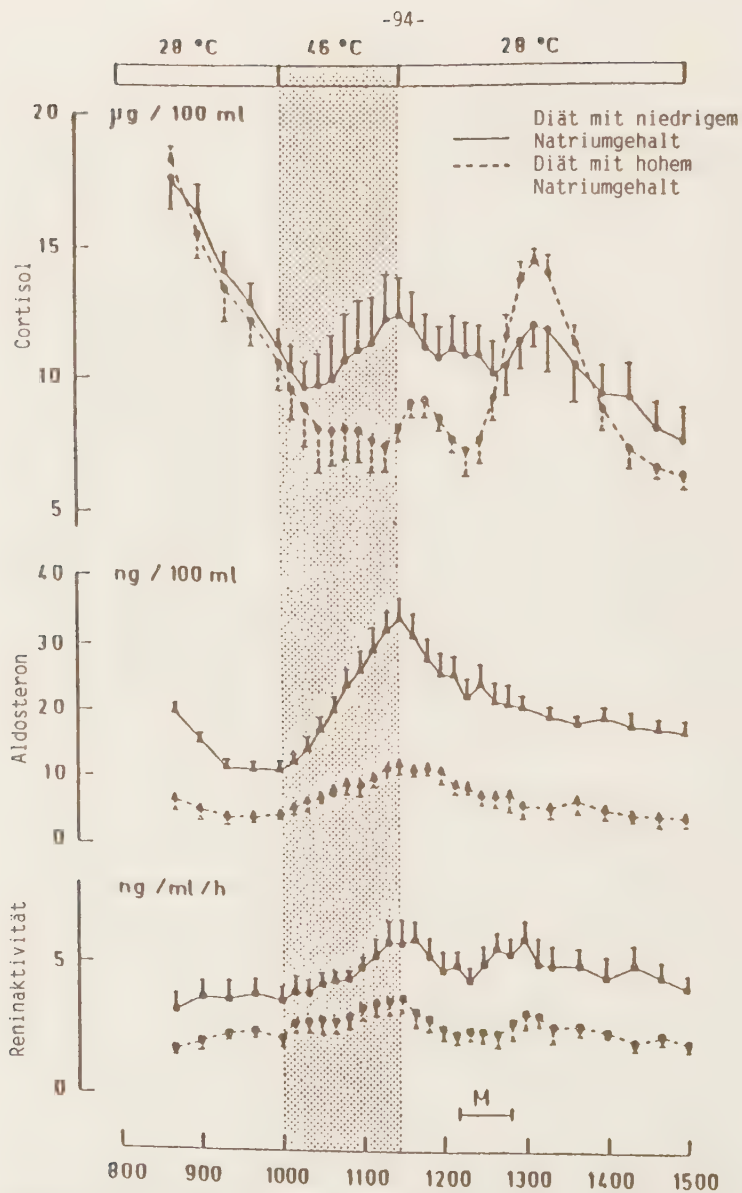


Abb. 19: Cortisol- und Aldosteronkonzentration sowie die Reninaktivität während einer Hitzeexposition bei acht Probanden, die vorher eine natriumarme Kost bekamen (—), und bei fünf Probanden, deren Ernährung reich an Natrium war (---).

(nach FOLLENIUS et al. 1979 a)

Exposition nicht gut fühlten, stiegen sowohl Cortisol als auch Aldosteron schon zu Beginn steil an, während die PRA erst später zunahm (Abb. 20).

Die erzielten Resultate lassen drei Schlüsse zu: Die Ähnlichkeit der Sekretionsmuster von Aldosteron und PRA weisen darauf hin, daß auch bei der Hitzeexposition das Renin-Angiotensin-System eine entscheidende Rolle bei der Regulation der Aldosteronproduktion spielt. Ist der Hitzeaufenthalt für das einzelne Individuum jedoch sehr belastend, scheint die dadurch hervorgerufene ACTH-Ausschüttung der Hypophyse der Hauptstimulus für die Aldosteronsekretion zu werden.

Da auch Aldosteronanstiege ohne begleitende PRA- oder ACTH-Erhöhen vorkommen, scheint es außer den hier nicht zutreffenden Na^+ - und K^+ -Konzentrationsänderungen noch eine bisher nicht bekannte Möglichkeit der Aldosteronstimulation zu geben. Vielleicht führt eine verstärkte Lungenperfusion zu einer beschleunigten Umsetzung von Angiotensin I zu Angiotensin II? Bekanntlich bewirkt eine Hyperthermie in individuell unterschiedlichem Ausmaß eine Hyperventilation. Diese könnte die normalerweise unter Hyperthermie auftretende Umverteilung von Blut aus dem Thorax in die Peripherie zumindest teilweise verhindern. Eine Steigerung des AMV hat eine Erhöhung des venösen Refluxes zur Folge. Durch sie soll außerdem eine periphere Vasokonstriktion induziert werden (BÜHRING 1984).

Da für die Höhe der Plasmakonzentration von Aldosteron sowohl Sekretion als auch Metabolismus entscheidend sind, ist die Erfassung des Metabolismus von Aldosteron unter kontrollierter Hyperthermie, wie sie COLLINS und FEW (1979) durchgeführt haben, von hervorragendem Interesse. Näheres zum Versuchsablauf wurde in Abschnitt 5.2.1. (S. 69) beschrieben. Zusammen mit dem radioaktiv markierten Cortisol wurde $[^3\text{H}]$ -Aldosteron infundiert, und aus der Änderung der spezifischen Aktivität und der Konzentration des Aldosterons wurden die Sekretionsrate und die MCR bestimmt. Im allgemeinen nahm die spezifische Aktivität unter der beschriebenen Hyperthermie für Aldosteron ebenso ab wie für Cortisol, was auf deren erhöhte Sekretion durch die NNR hinweist. Hohe Aldosteronkonzentrationen traten nur in der Gruppe auf, die auch hohe Cortisolkonzentrationen zeigte. Es gab jedoch auch zwei Probanden, die annähernd gleich hohe Aldosteronwerte

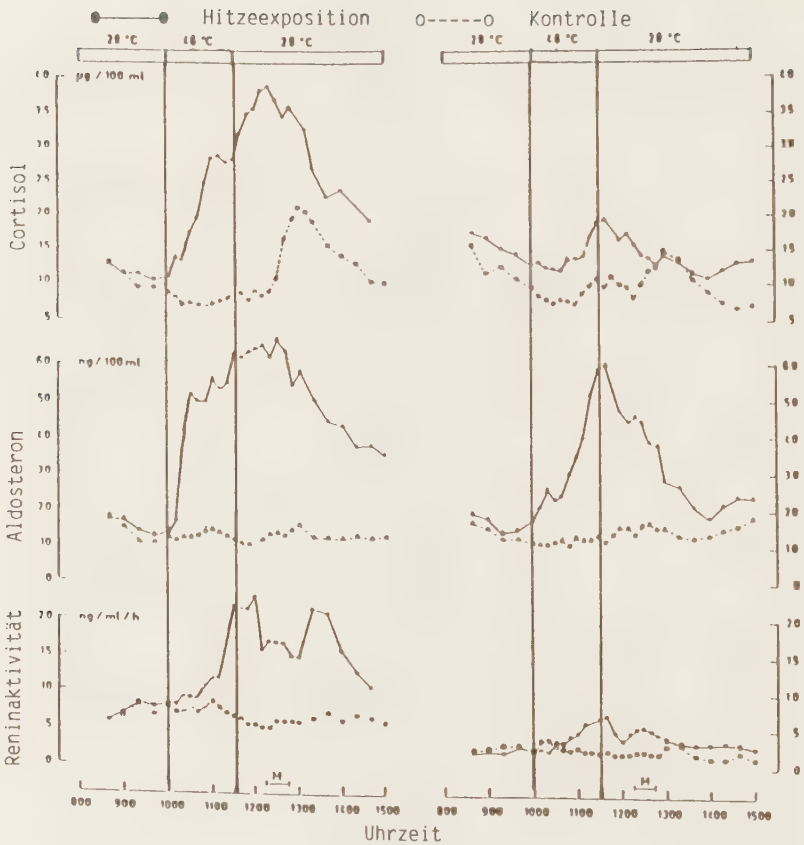


Abb. 20: Individuelle Kurven für Plasmacortisol, Plasmaaldosteron und die Reninaktivität im Plasma während der Hitzeexposition im Vergleich zu den Kurven, die an den Kontrolltagen erhoben wurden, bei zwei Probanden, die sich während der Hitzeexposition nicht ganz gut fühlten.

(nach FOLLENIUS et al. 1979 a)

erreichten, jedoch keine Anstiege des Cortisols. Bei ihnen ist die erhöhte PRA als Stimulus für die Aldosteronsekretion anzusehen. Bei drei Versuchspersonen wurden nur geringe plasmatische Aldosteronanstiege verzeichnet, jedoch ohne korrespondierende Erniedrigungen der spezifischen Aktivität. Daraus kann geschlossen werden, daß bei ihnen die erhöhte Aldosteronkonzentration ausschließlich durch eine reduzierte MCR zustandekam. Da unter normalen Bedingungen die hepatische Extraktionsrate von Aldosteron größer als 90 % ist (Literatur bei: COLLINS und FEW 1979), muß die von COLLINS und FEW festgestellte 25 %-ige Reduktion der Leberdurchblutung zur Erniedrigung der MCR und damit zur Konzentrationserhöhung von Aldosteron führen. In der Gruppe, die die höchsten Cortisolkonzentrationen erreichte, war die MCR von Aldosteron ebenso wie die von Cortisol angestiegen. Eine höhere Cortisolkonzentration bedeutet auch mehr freies Cortisol. Andererseits konkurriert das freie Cortisol mit dem Aldosteron um die Proteinbindungsstellen. Da Aldosteron eine geringere Affinität zu den Trägerproteinen besitzt (vgl. oben), wird es durch das freie Cortisol aus seiner Proteinbindung verdrängt. Damit steht es vermehrt dem Metabolismus zur Verfügung.

Akute Kälteexposition

Da die akute Kälteexposition zu einer systolischen und diastolischen Blutdruckerhöhung (ATTERHÖG et al. 1975; HIRAMATSU et al. 1984) und darüberhinaus über die Nieren zur vermehrten Na^+ -Ausscheidung (ATTERHÖG et al. 1975; LENNQUIST 1972) führt, ist zunächst eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems nicht zu erwarten. HIRAMATSU et al. (1984) haben bei einer einstündigen Kälteexposition von fünf Sommerkleidung tragenden Männern sogar eine signifikante Abnahme der PRA registriert. Aldosteron dagegen war eher leicht erhöht. Dieser Effekt auf die Aldosteronsekretion kann also nicht durch die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems bedingt sein, sondern ist vermutlich auf eine streßinduzierte ACTH-Sekretion (vgl. 5.2.2.) zurückzuführen.

Eine länger andauernde Kälteexposition verursacht einen renalen Natrium- und Flüssigkeitsverlust. Dadurch wird das Renin-Angiotensin-System angeregt. LENNQUIST (1972) fand bei einem fünf Tage lang

dauernden Aufenthalt in einer Klimakammer bei +15°C an seinen Probanden einen Aldosteronanstieg, der negativ mit der sinkenden Natriumkonzentration und dem abnehmenden Plasmavolumen korrelierte.

6. Wirkung hyperthermer Therapieformen auf das Endokrinium

Im sechsten Kapitel werden das Überwärmungsbad und die Sauna bzw. das Dampfbad in ihrer Auswirkung auf das Endokrinium besprochen. Überwärmungsbad und Sauna sind ausgewählt worden, weil nur zu diesen beiden Formen der Bäderbehandlung ausreichend Literatur bezüglich hormoneller Effekte vorhanden ist. Auf die Sekretion, die Kinetik und den Metabolismus sowie auf die Effekte der Hormone wird nur soweit nötig eingegangen. Ansonsten wird auf die vorhergehenden Kapitel verwiesen.

6.1. Das Überwärmungsbad

Die Erhöhung der Körperkerntemperatur durch Vollbäder wird bei chronisch entzündlichen Krankheitsprozessen empfohlen (DREXEL 1978). HENTSCHEL (1980) z.B. wendet eine Serie von Überwärmungsbädern mit jeweils einer 30minütigen Erhöhung der Kerntemperatur auf etwa 38,5 - 39,0°C bei der ankylosierenden Spondylitis (Morbus Bechterew) an. Hyperthermie durch Moorbäder wird erfolgreich bei degenerativen Erkrankungen des Bewegungsapparates eingesetzt. Auch beim Asthma bronchiale werden Überwärmungsbäder empfohlen (SCHLÜTER 1980). In den folgenden Ausführungen soll dargestellt werden, inwieweit eine übliche Badehyperthermie das endokrine System beeinflusst.

6.1.1. Wirkungen der Wasserimmersion

Eine indifferent temperierte Wasserimmersion ruft endokrine Veränderungen hervor, die vor allem mit ihrer Wirkung auf die Nierenfunktion zusammenhängen. Der in einer Immersion wirkende hydrostatische Druck verursacht eine Blutvolumenverschiebung aus dem Gefäßbett der Extremitäten, der Haut und des Abdomens in die intrathorakalen Bluträume. Dabei werden normalerweise beim Erwachsenen ca. 600 - 800 ml Blut bewegt (GAUER 1955; ARBORELIUS et al. 1972). Die Folge davon ist die

Zunahme des Herzzeitvolumens um ca. 30 % (BEGIN et al. 1976; FARHI et al. 1977). Das Schlagvolumen ist erhöht, die Herzfrequenz ist unverändert oder erniedrigt. Durch den hydrostatischen Druck entsteht ein Zwerchfellhochtritt. Dieser und die Kompression der Thoraxwände bewirken eine Verschiebung der Atemruhelage auf Kosten der expiratorischen Reserveluft. Das Einatmen ist erschwert. Primär führt die Immersion zur Vermehrung des Blutvolumens. Diskutiert wird eine Verschiebung von Flüssigkeit aus dem Interstitium in die Kapillaren. Zum Teil scheint dieser Effekt auf den für das Bad notwendigen Lagewechsel zurückzuführen zu sein. Langfristig führt die sog. Badediurese jedoch zur Verminderung des Plasmavolumens. Die mit einem Bad einhergehende Diurese ist in erster Linie durch eine Zunahme der freien Wasser-Clearance gekennzeichnet. Natrium und Kalium werden ebenfalls vermehrt ausgeschieden.

Der Mechanismus der Badediurese ist noch nicht eindeutig geklärt. Übereinstimmend werden die Erhöhung des thorakalen Blutvolumens (ARBORELIUS et al. 1972; EPSTEIN 1978) und die initiale absolute Erweiterung des Plasmavolumens als Stimulus für die renale Antwort angesehen.

GAUER et al. (1961) nahmen an, daß die Erweiterung des linken Vorhofes über Volumenrezeptoren zur Stimulation des Hypothalamus mit nachfolgender Suppression der Vasopressinfreisetzung führt. Es wurde als Folge einer Immersion tatsächlich eine Unterdrückung der ADH-Aktivität im Plasma und im Urin festgestellt (GREENLEAF et al. 1980, 1981; EPSTEIN et al. 1975). Ein weiterer Hinweis für diese These ist, daß eine intravenöse Infusion von Vasopressin die Badediurese reduziert (ECKERT 1965).

Thermisch dehydrierte Versuchspersonen (50°C, 4 Std.), bei denen ADH von 2,1 auf 8,1 pg/ml angestiegen war, badeten anschließend 2 Stunden bei 34,5°C. Dabei sank der ADH-Spiegel von 8,1 pg/ml auf 4,7 pg/ml, während bei einem Kontrollexperiment, bei dem die Versuchspersonen nach der Dehydratation für 2 Stunden auf einem Stuhl ruhten (22°C Lufttemperatur), die ADH-Konzentration hoch blieb. VON AMELN et al. (1985), die dieses Experiment durchführten, schlossen aus diesen Befunden und der Tatsache, daß bei beiden Gruppen am Ende der Immersion bzw. des sitzenden Aufenthaltes an Luft das Körpergewicht, die

Plasmaosmolalität, die Körpertemperatur und der mittlere arterielle Blutdruck sich ähnlich verhielten, daß der Hauptstimulus der ADH-Suppression während einer Immersion die zentrale Hypervolämie ist.

Der Annahme einer durch die Vasopressinsuppression vermittelten Badiurese widersprechen KRAVIK et al. (1984), die bei ihren Versuchspersonen während einer sechsständigen Immersion innerhalb der ersten Stunde einen signifikanten Anstieg der Plasmakonzentration von ADH von durchschnittlich $0,7 \pm 0,2$ pg/ml auf durchschnittlich $2,0$ pg/ml $\pm 0,4$ und am Ende vom Bad einen weiteren Anstieg auf $3,0 \pm 0,6$ pg/ml feststellten. Sie machen andere, noch unbekannte Faktoren für die Badiurese verantwortlich. Zieht man die unterschiedliche Hydratation der Probanden in Betracht - erstere waren dehydriert, letztere normal hydriert, bevor sie badeten -, ist die unterschiedliche Auswirkung der Immersion auf die ADH-Sekretion plausibel. Im ersten Fall wird das durch die hypertherme Dehydratation eingeengte zentrale Blutvolumen durch die Immersion wieder erweitert. Der IZR bleibt wegen der erhöhten Plasmaosmolalität jedoch weiterhin dehydriert. Dies erklärt, daß die Vasopressinsekretion zwar zurückgeht, jedoch nicht bis auf den Ausgangswert absinkt.

Bei normal oder hyperhydrierten Personen, bei denen die basale Vasopressinsekretion schon gering ist, hat eine Erweiterung des zentralen Blutvolumens kaum einen zusätzlich hemmenden Effekt (vgl. 5.5.). Da es mit fortgesetzter Immersion wegen des Verlustes an freiem Wasser zur Steigerung der Plasmaosmolalität kommen muß, ist eher eine Stimulation von ADH zu erwarten, die dem Anstieg der Osmolalität entgegenwirkt. Die Befunde von KRAVIK et al. (1984) stimmen mit dieser These überein. Die (gehemmte) ADH-Sekretion scheint nicht der Grund für die Badiurese zu sein, da sie je nach Hydratationszustand zu Beginn des Bades einmal gehemmt, das andere Mal gefördert wird.

KRAVIK et al. (1984) stellten außerdem noch fest, daß bei leicht dehydrierten Patienten Wassertrinken ohne Änderung der Serumosmolalität innerhalb von 3 Minuten ein Sinken des ADH von 3,3 auf 2,4 pg/ml zeitigte. Sie vermuten daher, daß die bisher beobachtete Konzentrationsverminderung von ADH während einer Immersion mindestens teilweise dem Wasserkonsum während des Bades geschuldet sei.

Die während der Immersion beobachtete Natriurese wird zwar von einer supprimierten PRA und von erniedrigten Aldosteronwerten begleitet (EPSTEIN 1978; KRAVIK et al. 1984), es spricht aber vieles dagegen, daß dies der alleinige Grund für die Natriurese ist. Erstens geht in der ersten Hälfte des Bades die Natriurese mit einer Kaliurese einher, was dem Mechanismus der Förderung der $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -Pumpe über das Aldosteron widerspricht. Zweitens konnte mit Desoxycorticosteronacetat (DOCA), einem potenten Mineralokortikoid, die Natriurese während der Immersion nur teilweise unterdrückt werden (EPSTEIN et al. 1978). Drittens: Obwohl der kardiale Auswurf während der Immersion erhöht ist, sind der renale Blutfluß und die glomeruläre Filtrationsrate unverändert. Die Natriurese während der Immersion ist unabhängig von der renalen Durchblutung (EPSTEIN et al. 1976).

Die Unterdrückung der PRA und des Aldosterons scheint umgekehrt die Folge der verstärkten Natriurese zu sein. Die Natriurese, die auf einer verminderten tubulären Reabsorption beruht (EPSTEIN 1978), könnte über die Auslösung des Macula-densa-Mechanismus (vgl. 5.5.) zur Hemmung der Reninaktivität führen. Die verminderte Aldosteronsekretion würde die Natriurese noch verstärken. Daher die teilweise stattfindende Unterdrückung der Natriurese durch DOCA!

Als möglicher Mechanismus der Natriurese wurde auch eine Verminderung der renalen sympathischen Aktivität diskutiert (EPSTEIN 1978). In einer neueren Arbeit haben EPSTEIN et al. (1983) diese These geprüft, jedoch während einer vierstündigen indifferenten Immersion keine Änderung der plasmatischen Noradrenalin- und Adrenalinkonzentration festgestellt.

Der 1981 von DEBOLD und Mitarbeitern entdeckte atriale natriuretische Faktor (ANF) scheint eine wichtige Rolle bei der hormonellen Vermittlung der Badiurese zu spielen. Das in den Myozyten der Vorhöfe und der Herzkammern synthetisierte Hormon, dessen Peptidstruktur inzwischen aufgedeckt wurde, wird bei Volumenbelastung der Vorhöfe freigesetzt und bewirkt eine deutliche Zunahme der renalen Salz- und Wasserausscheidung (Literatur bei: GERZER 1985; LANG 1985; ARENDT und GERBES 1986). So stiegen während einer einstündigen Immersion ($34,0 \pm 0,2^\circ\text{C}$) bei 12 gesunden Probanden die ANF-Plasmaspiegel fast auf das Doppelte an ($6,5 \pm 0,8 \text{ fmol/ml}$ bis $12,0 \pm 2,6 \text{ fmol/ml}$), um

nach Badeende innerhalb einer Stunde wieder auf die Ausgangswerte zu sinken (GERBES et al. 1986). Da die Badiurese auch durch eine gesteigerte Natriumexkretion gekennzeichnet ist, ist zu vermuten, daß der ANF an diesen Effekten beteiligt ist. Interaktionen mit dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, dem Vasopressin und dem sympathischen Nervensystem sind Gegenstand der Forschung.

6.1.2. Endokrine Reaktionen im Überwärmungsbad

Wie in 5.2.1. ausführlich dargestellt, sind unter der Hyperthermie Veränderungen der glukosteroidalen Aktivität zu erwarten. BÜHRING veröffentlichte 1984 in seinem Buch "Klinik der Hyperthermie" die Ergebnisse zahlreicher Untersuchungen im Überwärmungsbad. Bei ca. 30 männlichen Versuchspersonen in vier Kollektiven wurden endokrinologische Befunde erhoben. Die Bäder fanden vormittags statt. Zum Versuchsablauf: Innerhalb eines Kollektivs wurde T_{Wasser} für jede Versuchsperson streng einheitlich reguliert. Der Ausgangswert war auf die aktuelle Körpertemperatur der Versuchsperson bezogen. Bei einem Kollektiv A z.B. lag er 1°C unter der aktuellen Rektaltemperatur. Danach folgte innerhalb von 20 min eine einheitliche Erwärmung, in der 35. Bademinute eine erste Abkühlung bis $0,5^{\circ}\text{C}$ und in der 60. Bademinute eine zweite Abkühlung bis 5°C unter die jeweils aktuelle Rektaltemperatur. Da jede Versuchsperson einen individuellen Kurvenverlauf der Wassertemperatur - bis auf den Maximalwert - besaß, stellen die in den Abbildungen 21, 22 und 23 gezeigten Kurven Mittelwerte dar. Ergebnisse: Bei einem medianen rektalen Temperaturanstieg von $1,55^{\circ}\text{C}$ nehmen die Plasmakonzentrationen des Cortisols innerhalb des Beobachtungszeitraumes deutlich ab (Abb. 21). Zusätzlich wurden bei zwei Kollektiven im Verlauf des Überwärmungsbades ein deutlicher plasmatischer Abfall der eosinophilen Granulozyten und der T-Lymphozyten gefunden.

In einem weiteren Versuch an 8 Versuchspersonen, der schon 1980 zusammen mit ROSAK et al. durchgeführt wurde, ergab sich ein deutlicher, jedoch nicht sehr ausgeprägter Anstieg von ACTH (Abb. 22). Während einer anderen Untersuchungsreihe, bei der die Wassertempera-

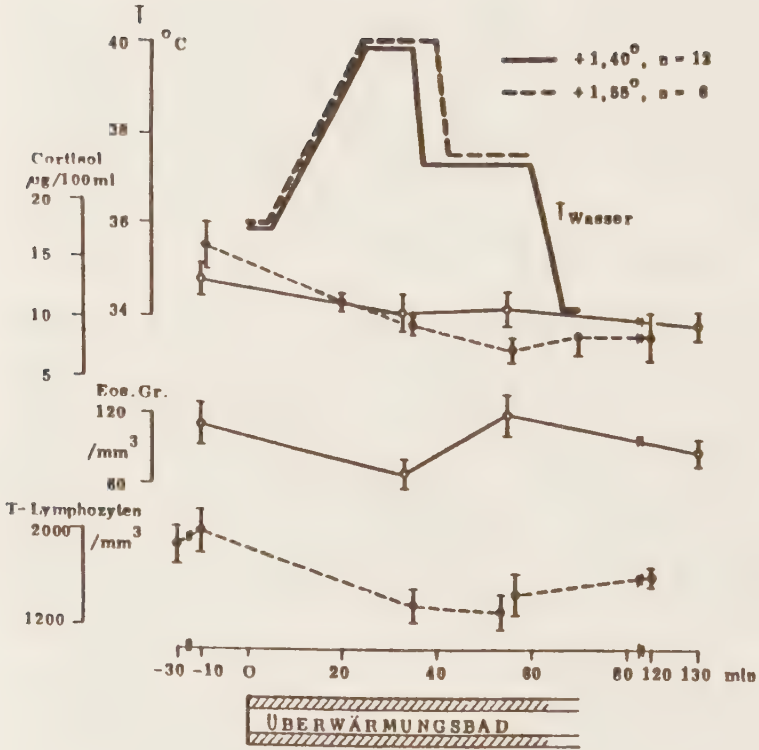


Abb. 21: Mittleres Verhalten plasmatischer Cortisolspiegel bei sechs Versuchspersonen des Kollektivs H und bei den Versuchspersonen des Kollektivs I während einer Hyperthermie in Wasser. Zusätzlich wurde das numerische Verhalten peripherer T-Lymphozyten (Kollektiv H) und eosinophiler Granulozyten (Kollektiv I) eingezeichnet. Die Klammern markieren den Bereich der mittleren Fehler.

(nach BÜHRING 1984)

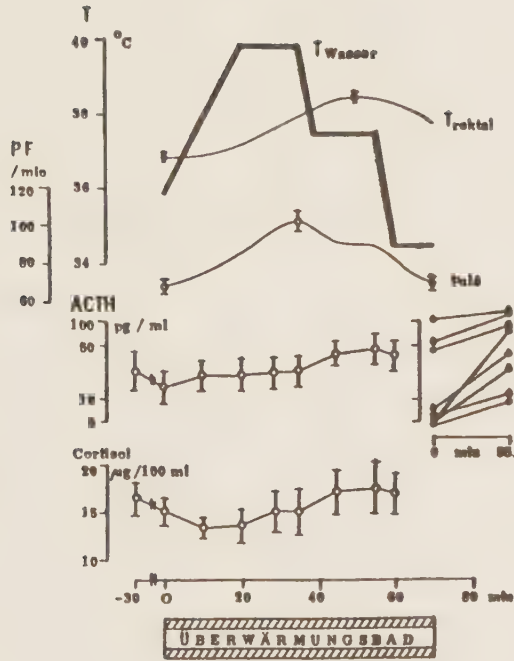


Abb. 22: Mittleres Verhalten plasmatischer ACTH- und Cortisolspiegel bei den Versuchspersonen des Kollektivs M während einer Hyperthermie in Wasser (geometrische Mittelwerte für ACTH). Einzelverläufe der ACTH-Konzentration von der Minute 0 zu der Minute 55. Die Klammern markieren den Bereich der mittleren Fehler.

(nach BÜHRING 1984)

tur abweichend von dem üblichen Vorgehen schon zu Beginn die Maximaltemperatur erreichte, wurde zusammen mit den plasmatischen Cortisolkonzentrationen die Exkretion von Cortisol und der Metaboliten Tetrahydrocortisol (THF) und Tetrahydrocortison (THE) im Urin bestimmt (Abb. 23). Dabei konnte eine Erhöhung der Exkretion ausgeschlossen werden. Auch bei der Gruppe, die bei einem Anstieg von T_{rektal} um $2,2^{\circ}\text{C}$ einen deutlichen plasmatischen Cortisolanstieg zeigte - das Maximum fällt ebenso wie das von Prolaktin und STH in die 50. Bademinute -, war die Cortisol- und die Metabolitenausscheidung nicht erhöht. Die 17-Ketosteroide im Urin dagegen waren in allen Gruppen auffällig erhöht, was sich mit den Befunden der älteren Literatur deckt.

GÜNTHER et al. (1978) kamen zu vergleichbaren Ergebnissen. Sie hatten jedoch auch weibliche Probanden in ihrem Versuchsprogramm: Fünf weiblichen Versuchspersonen mit einem Durchschnittsalter von ca. 23 Jahren sowie fünf Männern mit einem Durchschnittsalter von ca. 30 Jahren wurde im 5-Minuten-Abstand während eines 45minütigen, einmaligen Überwärmungsbades zur Untersuchung der Plasmacortisolspiegel Blut entnommen. Die höchste Wassertemperatur betrug $40,7^{\circ}\text{C}$. Nach etwa 25 Minuten hatte die Sublingualtemperatur 38°C erreicht, gegen Ende des Bades stieg sie auf durchschnittlich $39,2^{\circ}\text{C}$. Ergebnisse: Im Verlauf des Bades kommt es zu einem langsamen Absinken des Cortisolspiegels. Die niedrigste Konzentration wird nach 30 Minuten bei einer Sublingualtemperatur von $38,3^{\circ}\text{C}$ etwa 10 Minuten vor dem Erreichen der höchsten Körpertemperatur erreicht. Danach steigt der Spiegel bis Ende des Bades etwas schneller wieder und übersteigt den Ausgangswert geringfügig. Ein signifikanter Unterschied bei Männern und Frauen konnte nicht festgestellt werden.

KRÖLING et al. (1980) stellten bei ihren 20minütigen Überwärmungsbädern an 3 weiblichen und 4 männlichen Probanden im Alter zwischen 22 und 30 Jahren nach einem anfänglichen Absinken der Cortisolkonzentration - ca. 25 % in den ersten 10 min (WENGNER 1981) - in der Phase nach dem Bad eine ca. 50 %-ige Steigerung der Cortisolkonzentration fest (Abb. 24). Die Stärke der Reaktion zeigte erhebliche individuelle Unterschiede (0 bis über 100 %). Da die anfängliche Senkung des Cortisolspiegels tendenziell sowohl im indifferenten Bad als auch im

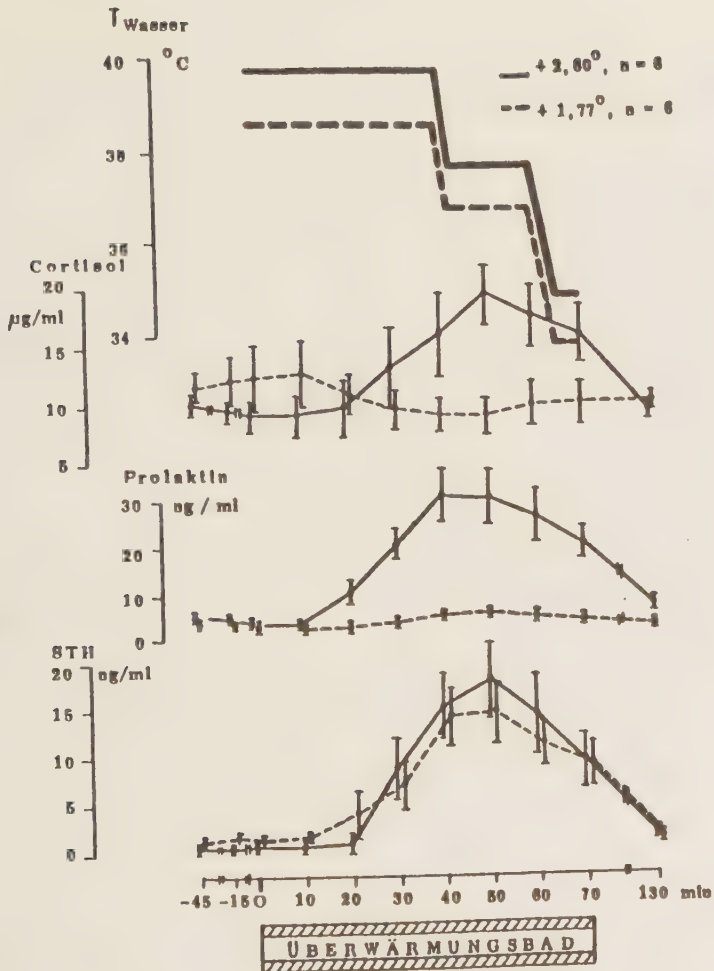


Abb. 23: Mittleres Verhalten plasmatischer Cortisol-, Prolaktin- und STH-Spiegel bei den Versuchspersonen des Kollektivs J während einer Hyperthermie in Wasser. Jeweils sechs Versuchspersonen wurden unterschiedlich stark überwärmt. Die Klammern markieren den Bereich der mittleren Fehler. Die gemessenen Exkretionswerte von Cortisol und dessen Metaboliten THE und THF sind im Schaubild nicht eingezeichnet.

(nach BÜHRING 1984)

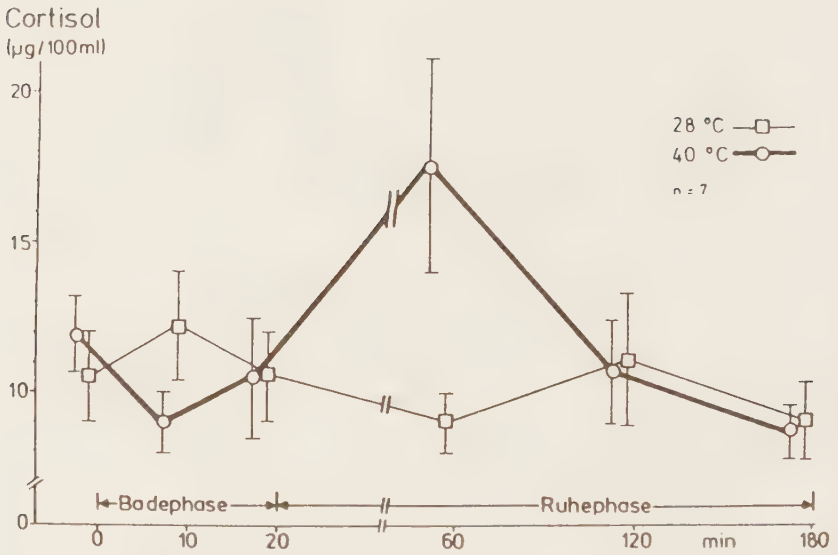


Abb. 24: Verhalten des Blutcortisolspiegels während und nach Bädern mit einer Wassertemperatur von 28°C und 40°C.

(nach KRÖLING 1980)

Trocken-Kontrollversuch zu beobachten war, vermuten die Autoren, daß zu ihrer Erklärung möglicherweise die Ruhelagerung hinreichend sei (vgl. 5.2.1.).

Die Cortisolsekretion ist einem zirkadianen Rhythmus unterworfen (vgl. 2.6.). Es ist daher naheliegend, die Wirkung des hyperthermen Bades zu verschiedenen Tageszeiten zu untersuchen. AGISHI et al. (1976) haben jeweils um 21⁰⁰ h und 9⁰⁰ h des nächsten Tages junge gesunde Studenten im Alter von 19 bis 23 Jahren einem zehnmütigen Überhitzungsbad von $42 \pm 0,5^\circ\text{C}$ bzw. einem kühlen Bad von $25 \pm 0,5^\circ\text{C}$ unterzogen. Blut wurde zu Beginn und in gleichmäßigen Intervallen über einen Zeitraum von 2 Std. aus der Kubitalvene entnommen. Ergebnisse: Im heißen Wasser fiel der Cortisolspiegel im Plasma um 9⁰⁰ h signifikant über einen Zeitraum von 2 Stunden. Der Abfall war besonders schnell in den ersten 30 Minuten. Um 21⁰⁰ h war im Gegensatz dazu in den ersten 30 Minuten ein signifikanter Anstieg zu verzeichnen. Im kalten Wasser waren die Verhältnisse fast gegensinnig. Morgens trat in den ersten 15 Minuten ein signifikanter Anstieg auf, gefolgt von einem deutlichen Abfallen unter den Ausgangswert. Abends dagegen konnte keine signifikante Plasmaspiegeländerung festgestellt werden.

AGISHI sieht seine Ergebnisse in Übereinstimmung mit denen von HILDEBRANDT (1974), der den zirkadianen Rhythmus der Körpertemperatur als Ergebnis zweier thermoregulatorischer Prozesse auffaßt, einer Aufwärmungsphase am Morgen und einer Entwärmungsphase am Abend. Die vasokonstriktive Reaktion auf Kältereiz ist morgens stärker als abends. Umgekehrt ist die vasodilatatorische Antwort auf Wärme abends verstärkt. Die adrenokortikalen Antworten auf thermale Reize scheinen eng mit den verschiedenen Phasen der Thermoregulation zu korrelieren. Später führte AGISHI (1979) die gleichen Versuche auch an Frauen durch, um die Geschlechtsunterschiede zu erfassen. Interessanterweise reagierte bei den Frauen die Nebennierenrinde morgens wesentlich empfindlicher auf Hitzestreß, aber weniger empfindlich auf Kälteeinwirkung als bei den Männern (Abb. 25). Außerdem stellte er fest, daß die Muster der Nebennierenrindenaktivität im Sommer denen im Winter glichen, jedoch ihre Ausprägung geringer war.

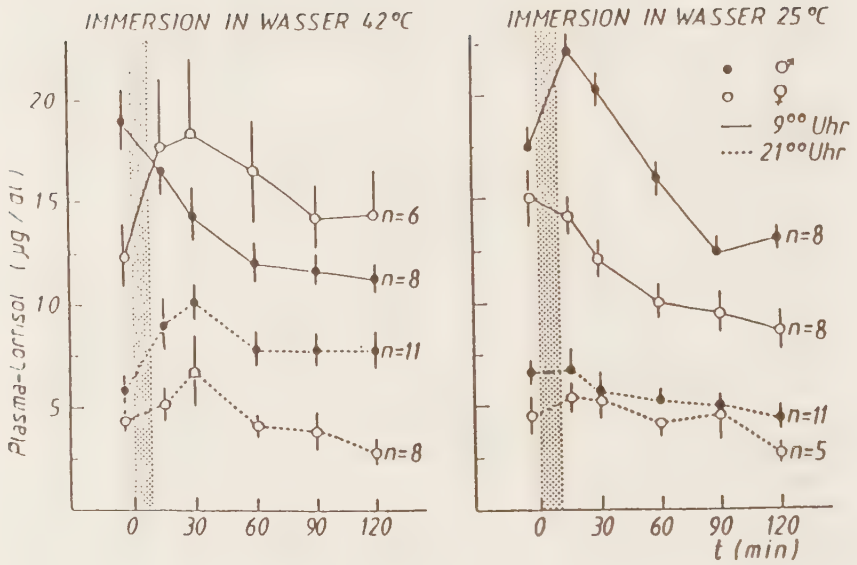


Abb. 25: Tageszeitliche und geschlechtstypische Unterschiede der Wirkungen 10minütiger heißer (42°C) und kalter (25°C) Bäder auf die Plasmaspiegel von Cortisol.

(nach AGISHI et al. 1979)

In den bisher bezüglich der Cortisolsekretion bei Überwärmungsbädern erwähnten Arbeiten wurden auch andere Hormone untersucht. HGH und Prolaktin waren bei BÜHRING (1984) und AGISHI et al. (1976, 1979) eindeutig erhöht (Abb. 23). Die PRA war sowohl bei KRÖLING et al. als auch bei AGISHI et al. verstärkt. TSH und T_4 wurden von der Badehyperthermie nicht beeinflusst (AGISHI et al. 1976, 1979; KRÖLING et al. 1980). Für die gonadotropen HVL-Hormone LH und FSH konnten keine eindeutigen Reaktionen festgestellt werden (AGISHI et al. 1976, 1979; KRÖLING et al. 1980). Der Noradrenalin- und der Adrenalin Spiegel waren bei 8 jungen gesunden Männern nach 10minütigen heißen Bädern (42°C) unabhängig von der Tageszeit (9⁰⁰ bzw. 21⁰⁰ h) mäßig erhöht (AGISHI und HILDEBRANDT 1985; Abb. 26, Abb. 27). Insgesamt treten im Überwärmungsbad die in Kapitel 5 besprochenen für die exogene Hyperthermie typischen hormonellen Veränderungen ein. Die bei der indifferenten Immersion vorkommende Suppression der PRA wird im Überwärmungsbad aufgehoben bzw. in das Gegenteil verkehrt. Relativ zur indifferenten Immersion sinkt im heißen Bad die Diurese (WENGNER 1981; BÜHRING 1984).

6.2. Die Sauna

Das Saunabad zählt zu den heterothermen Badeformen, da an den etwa 5- bis 10minütigen Aufenthalt in der auf ca. 80 - 100°C aufgeheizten Luft meist Kaltapplikationen anschließen.

Im Saunaraum ist die Luft geschichtet. Am Fußboden beträgt die Temperatur ca. 40°C, an der Decke 105°C oder mehr (KANDJOV 1985). Die Belastung des Saunaaufenthaltes ist also, je nachdem auf welchem Temperaturniveau sich die jeweilige Person aufhält, sehr unterschiedlich. Der sich in der Sauna befindliche menschliche Körper nimmt Wärme aus der Umgebung durch Konvektion, langwellige Strahlung und durch die Atmung auf. Dazu kommt die endogene Wärmeproduktion, die durch die Beschleunigung der metabolischen Vorgänge nach dem Gesetz von Van't Hoff bei passiver Erwärmung zunimmt. Normalerweise ist die Luftfeuchtigkeit in der Sauna niedriger als die der Hautoberfläche des Saunabadenden. Dem Körper wird daher durch die perspiratio

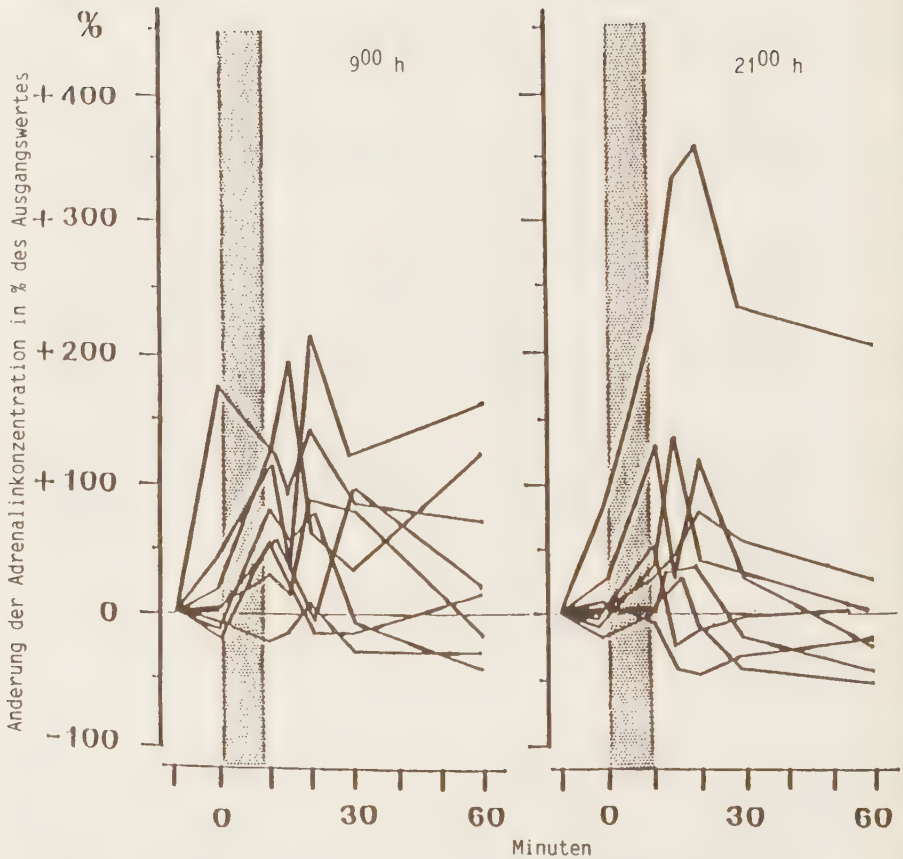


Abb. 26: Änderung der Adrenalinkonzentration im Plasma acht junger Männer während eines 10minütigen heißen Bades zu unterschiedlichen Tageszeiten.

(nach AGISHI unveröffentlicht)

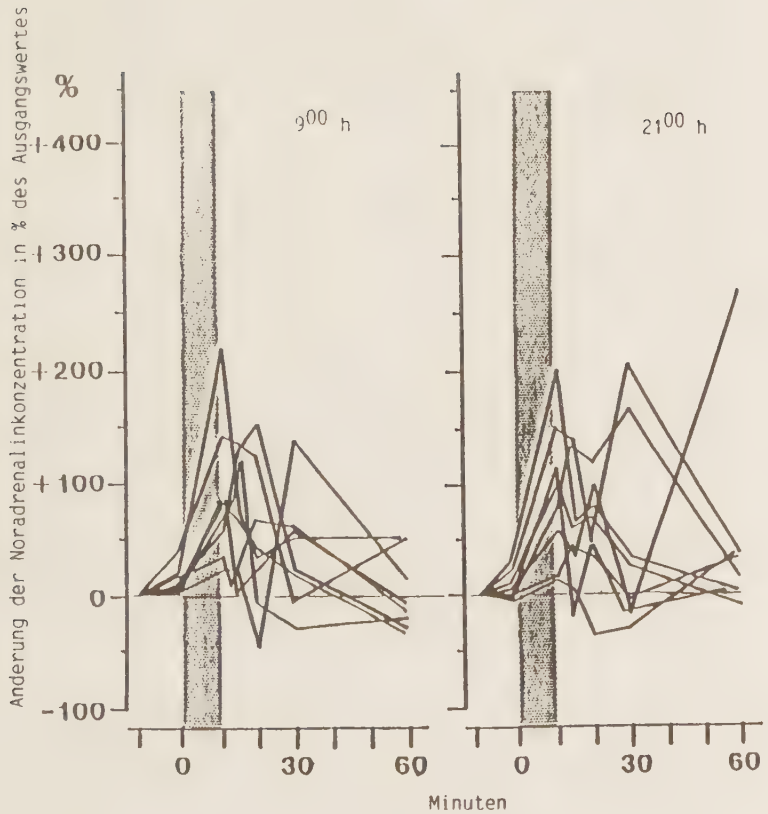


Abb. 27: Änderung der NoradrenalinKonzentration im Plasma acht junger Männer während eines 10minütigen heißen Bades zu unterschiedlichen Tageszeiten.

(nach AGISHI unveröffentlicht)

insensibilis und durch die Verdunstung aus den Atmungsorganen Wärme entzogen. Das hat zur Folge, daß die Hauttemperatur kaum über 40°C und die Kerntemperatur bis maximal 39,5°C ansteigt (CORDES 1982). Eingehende theoretische Betrachtungen des Wärmeaustausches zwischen menschlichem Organismus und Umgebung unter Saunabedingungen siehe bei KANDJOV (1985).

Empfohlen wird die Saunabehandlung vor allem als Training für Herz und Kreislauf: zur Senkung der Puls- und Atemfrequenz (MÜLLER-LIMMROTH 1980; CORDES 1982), bei funktionellen kardiovaskulären Störungen (TEICHMANN und SCHNEIDER 1980), bei Angioneuropathien (MENSEN 1980), aber auch bei Angiopathien im Stadium I und II (BRÜGGEMANN 1964; CORDES 1982); darüberhinaus bei der chronischen Bronchitis (SCHLÜTER 1980), rheumatischen Erkrankungen des Bewegungsapparates (HENTSCHEL 1980), bei chronisch entzündlichen Adnexprozessen sowie bei chronischen Dermatitis (CORDES 1982). Die Auswirkungen der Sauna auf Herz und Kreislauf und auf die Hautdurchblutung wurden in Abschnitt 5.1.1.2. (S. 54) eingehend dargestellt. Auch die hormonellen Reaktionen eines Saunaaufenthaltes fanden bei der Besprechung der einzelnen Hormone in Kapitel 5 eine ausführliche Berücksichtigung. Sie sollen jedoch des besseren Überblicks wegen noch einmal zusammenfassend besprochen werden.

Normale Saunaaufenthalte bei 90 - 110°C und von einer Dauer von 10 - 15 min haben auf die NoradrenalinKonzentration nur einen geringen Effekt (TAGGART et al. 1972). Die AdrenalinKonzentration ist vor allem nach dem Verlassen des Saunabades erhöht, insbesondere wenn die betreffende Person einen Kollaps erleidet (BRITTON et al. 1974). TAGGART et al. (1972) fanden am Ende eines Saunabades bei ihren gesunden und an koronarer Herzkrankheit leidenden Probanden jedoch sehr hohe AdrenalinKonzentrationen (ca. um das 10fache erhöht!). Außerdem wurden ebenfalls bei den gesunden und herzkranken Probanden zum Großteil sehr hohe Herzfrequenzen gemessen (106 - 180/min), die mit ST-Streckenveränderungen im EKG und ektopischen Rhythmusstörungen einhergingen. Zu anderen Ergebnissen kamen SCHNIZER et al. (1984), die auch Koronarkranke (13 männliche Herzinfarkt-rehabilitanden) im Saunabad untersuchten. Ihre Probanden nahmen zunächst ein Saunabad (10 min bei 85 - 95°C Lufttemperatur und 15 - 17 % Luftfeuchtigkeit).

Zwei bis drei Tage später unterzogen sie sich einer 10minütigen Fahrradergometer-Arbeit, deren Intensität sich nach der während des Saunaaufenthaltes erzielten Herzfrequenz richtete (ca. 60 - 70 Watt). Die durchschnittliche Pulsfrequenz lag in der Sauna bei $106 \pm 3/\text{min}$. EKG-Veränderungen zeigten sich weder in der Sauna noch bei der Ergometerarbeit. Die Adrenalinausscheidung im Urin nahm nach 60 min leicht zu. Die Noradrenalinausscheidung stieg etwa auf das Doppelte an. Dabei bestand zwischen den beiden verglichenen Belastungsformen kaum ein Unterschied (Abb. 28). GEHRKE et al. (1985) stellten bei ihren Probanden, die etwa den gleichen Saunabedingungen ausgesetzt waren, ebenfalls nur geringe plasmatische Anstiege von Adrenalin fest (Abb. 9).

Offensichtlich liegen die unterschiedlichen Auswirkungen der Sauna auf das sympathiko-adrenerge System an der verschiedenen Wärmedosis, die den Probanden unter den jeweiligen Versuchsbedingungen zugeführt wurde. TAGGART et al. (1972) wählten Temperaturen von 95 - 110°C an, SCHNIZER et al. (1984) von 85 - 95°C. Über die Luftfeuchtigkeit machen TAGGART et al. keine Angaben. Eine hohe Luftfeuchtigkeit im Saunaraum kann die Belastung jedoch sehr erhöhen. Außerdem ist aus keiner der vorliegenden Untersuchungen zu ersehen, auf welcher Höhe die Probanden saßen (lagen). Dies ist wichtig, da innerhalb des Saunaraumes in der Vertikalen erhebliche Temperaturunterschiede herrschen (vgl. oben). Meines Erachtens ist vor allem bei Postinfarktpatienten oder anderen Koronarkranken bei der Verordnung von Saunabädern genauestens auf die Dosierung zu achten, selbstverständlich unter Berücksichtigung der individuellen Leistungsfähigkeit.

Während des Saunaganges sinkt Cortisol leicht ab, ca. 15 - 30 min nach dem Bad zeigen sich deutliche Anstiege, die zeitlich eher im Zusammenhang mit dem kalten Tauchbad zu stehen scheinen (GEHRKE et al. 1985; Abb. 29). Diese Dynamik der Plasmacortisolkonzentration wird jedoch auch bei den Hyperthermieformen (vgl. 5.2.1.) beobachtet, denen keine Kaltapplikation folgt, und ist daher nicht typisch für die Sauna. Bei an die Sauna gewöhnten Menschen fehlt der ACTH- bzw. Cortisolanstieg (LEPPÄLUOTO et al. 1975). Die beiden Streßhormone GHG und PRL stiegen nach einem Saunaaufenthalt in individuell unter-

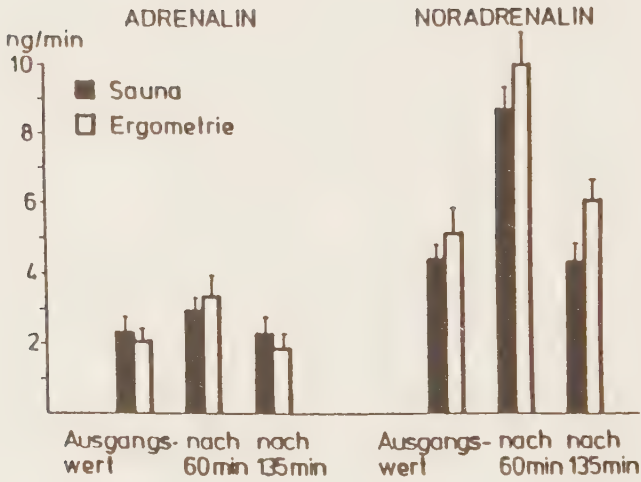


Abb. 28: Ausscheidungsprofile von Adrenalin und Noradrenalin im Vergleich von Sauna- und Ergometerbelastung.

(nach SCHNIZER et al. 1984)

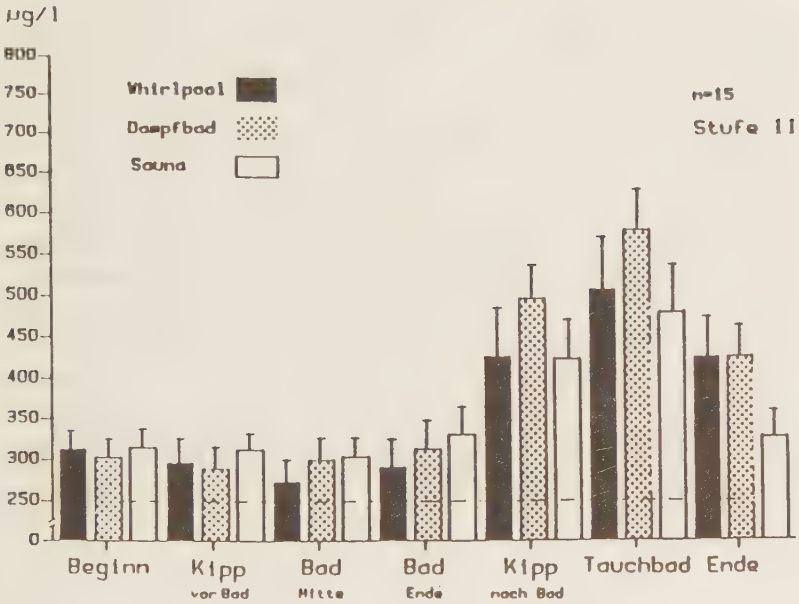


Abb. 29: Ausschüttung von Cortisol im Plasma vor, während und nach milder Hyperthermie durch Sauna, Dampfbad und Whirlpool einschließlich Orthostasetest und kaltem Tauchbad (--- = 2s Bereich der Normwerte im Ruhezustand).

(nach GEHRKE et al. 1985)

schiedlichem Ausmaß an (LEPPÄLUOTO et al. 1975; ADLERCREUTZ et al. 1976).

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wird in der Sauna aktiviert (20 min bei 85 - 90°C; absolute Luftfeuchtigkeit 46 - 47 g/kg). Die PRA steigt innerhalb von 20 min um ca. 95 % an und ist auch nach 2 Stunden noch höher als am Anfang. Angiotensin II verhält sich genauso, steigt aber in der 20. Minute auf ein Maximum von durchschnittlich 196 % an. Aldosteron ist in der 20. Minute ebenfalls angestiegen, erreicht sein Maximum aber erst 30 Minuten nach der Hitzeexposition. Es kommen erhebliche individuelle Unterschiede vor. Nach zwei Stunden sind die Ausgangswerte wieder erreicht (KOSUNEN et al. 1976). An dem unterschiedlichen Verhalten von PRA und Angiotensin II auf der einen Seite und Aldosteron auf der anderen wird deutlich, daß Aldosteron außer vom Renin-Angiotensin-System auch vom ACTH gesteuert wird (vgl. 5.5.). Mit dem Schweiß geht neben anderen Elektrolyten und Wasser auch Na^+ verloren (VERDE et al. 1982). Die während und nach der Sauna erhöhte Aldosteronsekretion wirkt dem Natrium- und sekundär dem Wasserverlust entgegen.

7. Wirkung hypothermer Therapieformen **auf das Endokrinium**

Die Hydrotherapie nach Kneipp stellt im ursprünglichen Sinne eine "Kaltreiztherapie" dar (BAIER 1980). Unter den verschiedensten hydrotherapeutischen Anwendungen nehmen die kalten und temperierten Teil- bis Vollbäder eine wichtige Stellung ein. Die Temperaturen bewegen sich zwischen 12 und 22°C. Ein kaltes Bad dauert 6 - 10 sec, ein temperiertes 10 - 20 sec (BRÜGGEMANN 1980). Der Cold-pressure-Test, ein früher zur Erfassung hypertensiver und prähypertensiver Patienten und heute des öfteren zur Abklärung einer KHK (Literatur bei: ANGERMANN 1983) eingesetztes Verfahren, kann als Modell eines Teilbades betrachtet werden. Das prinzipielle Ziel der Hydrotherapie "ist dabei eine funktionelle Modifikation der thermo- und kreislauf-regulatorischen Efferenzen, speziell der Gefäßweite im Sinne eines 'Gefäßtrainings' und damit verbunden aller Regelvorgänge, die das Stellglied 'Gefäßweite' betreffen" (BAIER 1980).

7.1. Der Cold-pressure-Test - Modell eines Teilbades

Beim Cold-pressure-Test werden eine Hand oder beide Hände mehrere Minuten in Eiswasser getaucht. Dabei kommt es sehr schnell zu Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System. Der systolische und diastolische Blutdruck, die Herzfrequenz und das Herzzeitvolumen steigen bei unverändertem Schlagvolumen und bei Erhöhung des peripheren Widerstandes (ANGERMANN et al. 1983).

Die Konzentration von Noradrenalin im Plasma steigt innerhalb von 2 - 3 Minuten ca. auf das Zweifache an (ANGERMANN et al. 1983; HIRAMATSU et al. 1984). Der Adrenalin Spiegel zeigt je nach Versuchsbedingungen erhebliche Unterschiede. Wird der ganze Unterarm eingetaucht, steigt die Konzentration nach 3 min um ca. 100 % (ANGERMANN et al. 1983), wird nur eine Hand eingetaucht, kommt es nur zu insignifikanten Anstiegen (HIRAMATSU et al. 1984). Ganz entscheidend

ist jedoch auch der Ort und der Zeitpunkt der Blutabnahme. Wird bei einem Cold-pressure-Test, bei dem eine Hand in 1°C kaltes Wasser eingetaucht wird, nach 60 sec Blut aus der Arteria radialis entnommen, sind die Verhältnisse eher umgekehrt. Noradrenalin ist etwa 25 %, Adrenalin jedoch mehr als 200 % über den Basalwert angestiegen. Kurze Zeit später (30 sec) sind die Konzentrationen schon wieder weitgehend auf die Basalwerte abgesunken (CUMMINGS et al. 1983). Offensichtlich werden im zuletzt erwähnten Fall überwiegend die aus dem Nebennierenmark stammenden Katecholamine erfaßt.

Die Frage ist, inwieweit die während des Testes beobachtete kardiovaskuläre Reaktion als humoraler Effekt zirkulierender Katecholamine erklärbar ist. ANGERMANN et al. (1983) halten die gemessenen Konzentrationen für zu gering, als daß sie eine Wirkung haben könnten. Sie nehmen eine rein neurogene Stimulation des kardiovaskulären Systems an. Auch die erhaltenen NoradrenalinKonzentrationen sind sicherlich für eine humorale Stimulation zu gering (SILVERBERG et al. 1978). AdrenalinKonzentrationen von ca. 90 pg/ml, wie sie von ANGERMANN et al. gemessen wurden, können jedoch durchaus zu Herzfrequenzerhöhungen führen. CLUTTER et al. (1980) haben dafür einen Schwellenwert von 50 - 100 pg/ml festgestellt (vgl. Diskussion 5.1.1.1.). Ein weiterer Hinweis für diese These ist die Tatsache, daß bei HIRAMATSU et al. (1984) Adrenalin und die Herzfrequenz nur geringfügig anstiegen, während bei ANGERMANN et al. (1983) die Pulsfrequenzerhöhung von durchschnittlich 8,6 % mit einer durchschnittlich fast 100 %-igen Konzentrationserhöhung von Adrenalin einherging. LEBLANC et al. (1979) haben darüberhinaus beim Cold-pressure-Test eine positive Korrelation zwischen Herzfrequenzanstieg und AdrenalinKonzentration festgestellt, während Noradrenalin mit der Erhöhung des Blutdruckes korrelierte.

Interessant ist der erwähnte Adrenalingipfel, den CUMMINGS et al. im arteriellen Blut nach ca. 60 sec Testzeit feststellten. Auf den Blutdruck hatte dieser keinen Einfluß. Das konnte sehr elegant durch die Teilnahme zweier adrenaletomierter Patienten nachgewiesen werden, die, obwohl bei ihnen Adrenalin nur sehr gering anstieg, einen gleichartigen Blutdruckanstieg zeigten. Leider werden in diesem Zusammenhang keine Angaben über die Herzfrequenz gemacht. Der

nur kurzfristig auftretende Adrenalingipfel könnte mit der bei einem Cold-pressure-Test innerhalb von 1 min auftretenden Habituation der Blutdruckreaktion (STREMPER und TÄNDLER 1977) zusammenhängen. Vermutlich sind beide Effekte Folge der anfänglich überschießenden Erregung und der nachfolgenden Adaptation der Kalt- bzw. Schmerzrezeptoren (SCHNEIDER 1973). Auch subjektiv wird der erste Augenblick eines Kaltreizes als besonders belastend empfunden. Die Relation von neuronaler zu adrenomedullärer Katecholaminfreisetzung scheint teilweise abhängig von der Affektbetontheit der jeweiligen Streßprozedur zu sein. Möglicherweise hat die augenblickliche Adrenalinanflutung während eines akuten oder besonders belastenden Kältestresses etwas mit der Genese plötzlicher Todesfälle im Wasser zu tun. Diese Problematik diskutierten BÜHRING und SPIES (1979) anhand ihrer Ergebnisse von Studien, bei denen junge Männer in 15°C kaltem Wasser baden mußten. Sie stellten relevant erhöhte Adrenalinwerte erst bei zentraler Abkühlung der Probanden fest. Die von ihnen gemessenen NoradrenalinKonzentrationen, die nach 10 Minuten (vor der Anhebung der Wassertemperatur auf 1°C unter die aktuelle Rektaltemperatur) einen Maximalwert von 600 ng/l erreichten (Abb. 30), liegen unter dem von SILVERBERG et al. (1978) festgestellten Schwellenwert von 1800 pg/ml. Erst ab dieser Konzentration sind humorale Effekte von Noradrenalin zu erwarten.

Da BÜHRING und SPIES erst in der fünften Minute die erste Blutprobe entnahmen, haben sie vermutlich die anfänglich erhöhte AdrenalinKonzentration verpaßt. Die in Abb. 30 registrierte Pulsfrequenzsteigerung am Anfang des Bades weist darauf hin. Auch die von den Autoren eingangs beschriebene Pathogenese des "Wasserschlages" paßt dazu. "In typischen Fällen handelt es sich um Schwimmer, welche nach bereits wenigen Augenblicken im Wasser plötzlich und für den Beobachter überraschend absinken und in der Folge ertrinken" (BÜHRING und SPIES 1979). Der Pathomechanismus des plötzlichen Todes in kaltem Wasser ist für die Hydrotherapie zur Erarbeitung von Indikation und Kontraindikation bestimmter Prozeduren, wie z.B. der Anwendung des Tauchbeckens nach dem Saunagang, durchaus interessant.

Zu den alters-, geschlechts- und konstitutionsspezifischen Differenzen der sympathiko-adrenalen Aktivität unter Kälte siehe Abschnitt

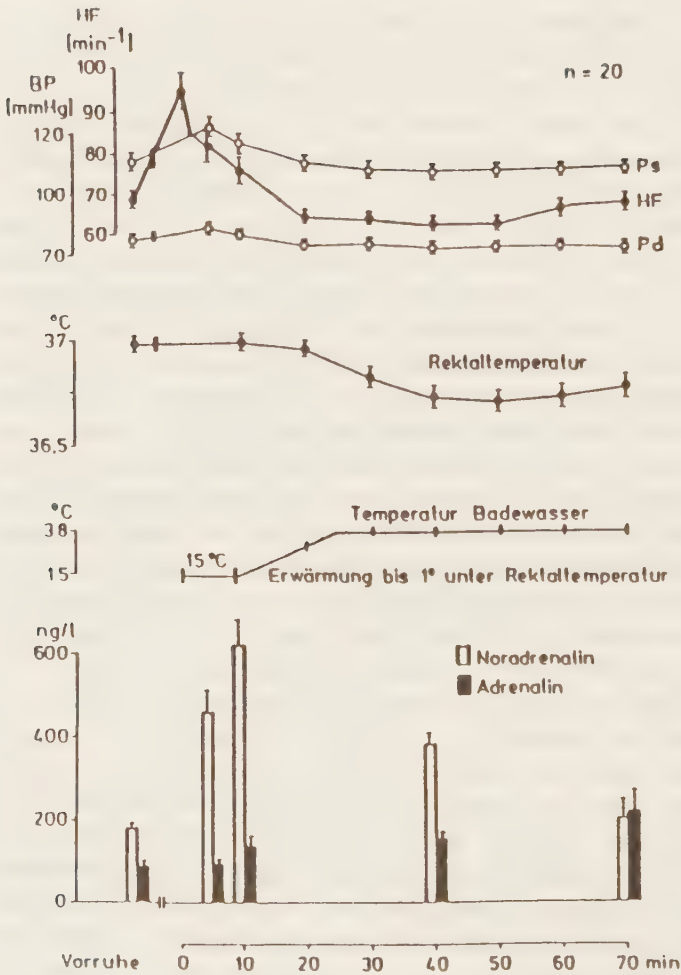


Abb. 30: Katecholaminspiegel (Noradrenalin und Adrenalin) im Serum während und nach kalten Bädern von 15°C bei zwanzig Versuchspersonen, mit Angaben über Verhalten von Rektaltemperaturen, Pulsfrequenz und Blutdruck.

(nach BÜHRING und SPIES 1979)

5.1.1.3. Die PRA und das Angiotensin II werden durch den Cold-pressure-Test nicht beeinflusst (HIRAMATSU et al. 1984; ANGERMANN et al. 1983). Gleichwohl finden sich erhöhte Aldosteronwerte, die 15 Minuten nach dem Test ein Maximum erreichen. Das ebenfalls erst nach 15 min maximal erhöhte Cortisol kann zusammen mit dem Aldosteron im Dexamethasontest supprimiert werden (HIRAMATSU et al. 1984). Das spricht dafür, daß Aldosteron streßbedingt über ACTH stimuliert wird. Zur Kälte-diurese vgl. 5.5.

7.2. Das kühle Bad

Die endokrinen Vorgänge der indifferenten Immersion wurden bereits beim Überwärmungsbad (6.1.1.) angesprochen. Im vorausgehenden Abschnitt wurden die Katecholamine im Zusammenhang mit der Genese des plötzlichen Todes in kaltem Wasser bereits abgehandelt (Abb. 30). Das von BÜHRING und SPIES (1979) während des kalten Bades beobachtete Plasmaverhalten der Katecholamine konnte von AGISHI und HILDEBRANDT (1985) bestätigt werden. Noradrenalin stieg sowohl um 9⁰⁰ h als auch um 21⁰⁰ h nach einem 10minütigen kalten Bad - die Probanden waren männlich und gesund - gleich stark an. Adrenalin zeigte keine Veränderung. Die zweite Blutentnahme wurde nach dem Bad (AGISHI unveröffentlicht) vorgenommen, so daß ein anfänglicher Anstieg möglicherweise übersehen wurde.

Der Cortisolspiegel erfährt im kühlen Bad (25°C) bei den Männern morgens einen deutlichen Anstieg, am Abend wird keine Veränderung beobachtet. Bei Frauen wird unter diesen Bedingungen (25°C kühles Wasser, 10 min) weder morgens noch abends eine Beeinflussung der Cortisolsekretion registriert (AGISHI 1979). Die Reninaktivität wird im kalten Bad supprimiert (WENGNER 1981; AGISHI 1979). Die beiden Streßhormone HGH und Prolaktin werden im kühlen Bad (25 - 28°C) nicht beeinflusst bzw. das Prolaktin sogar unterdrückt (WENGNER 1981; AGISHI 1979). KRÖLING et al. (1980) fanden im kühlen Bad (28°C) vorübergehend einen kleinen Anstieg des Thyroxin- und des TSH-Spiegels.

8. Adaptative Modifikationen des endokrinen Systems an Kälte und Wärme

Bisher wurden vor allem die Immediateffekte thermischer Reize auf das Endokrinium dargestellt. Da die Hydro- und Balneotherapie erfahrungsgemäß erst bei serieller bzw. kurmäßiger Anwendung thermischer Reize zu länger anhaltenden therapeutischen Erfolgen führt, ist die Erkenntnis der physiologischen Vorgänge der Adaptation an Wärme und Kälte von besonderer Bedeutung. Die thermische Anpassung - die Anpassung an natürliche Klimabedingungen wird als Akklimatisation bezeichnet - betrifft hauptsächlich die Mechanismen der physikalischen und der chemischen Wärmeregulation. Naturgemäß sind daher vor allem bei jenem Teil des endokrinen Systems, der an der Thermoregulation beteiligt ist, adaptative Modifikationen zu erwarten.

8.1. Hormonelle Adaptation an Kälte

Wie beim akuten Kältestreß spielt auch bei der Anpassung an lang andauernde Kälte das sympathiko-adrenerge System eine zentrale Rolle (vgl. 5.1.1. und 5.1.2.). Allerdings verhält sich die sympathische Aktivität je nach Art der Anpassung an die Kälte recht unterschiedlich.

Kurzzeitige, intermittierende Expositionen an strenge Kälte führen bei Mensch und Tier zur sogenannten Toleranzadaptation. Sie ist charakterisiert durch eine Verschiebung der Zitterschwelle zu niedrigeren Körpertemperaturen (BRÜCK et al. 1976; BRÜCK 1984). Langfristige Exposition an mäßige Kälte bewirkt eine metabolische Adaptation. Durch Grundumsatzerhöhung, evtl. auch als Folge sogenannter "zitterfreier Thermogenese", wird die Zitterschwelle zu niedrigeren Umgebungstemperaturen verschoben (BRÜCK 1984; RADOMSKI und BOUTELIER 1982).

RADOMSKI und BOUTELIER (1982) studierten die hormonellen Reaktionen zweier unterschiedlich adaptierter Gruppen während eines sechzehntägigen Aufenthaltes in der Antarktis (-28°C). Eine Gruppe bestand

aus acht nichtadaptierten jungen Männern, die andere aus drei vorher durch intermittierende Kälteexpositionen akklimatisierten Männern. Die Adaptation wurde durch folgende Technik erreicht: An neun aufeinanderfolgenden Tagen 20 Tage vor dem Antarktisaufenthalt wurde jeweils eine 20- bis 40minütige Immersion mit einer Wassertemperatur von 15°C durchgeführt. Die nicht adaptierte Gruppe zeigte eine Erhöhung des Grundumsatzes, der rektalen Temperatur, der Diurese (+86 %), der Exkretion von Noradrenalin (+48 %), Adrenalin (+84 %) und der 17-OHCS (+34 %). Bei der adaptierten Gruppe sank die rektale Temperatur, die Hauttemperatur dagegen verringerte sich weniger als bei der nichtadaptierten Gruppe. Die Diurese nahm nicht signifikant zu, von den Hormonen erfuhr nur das Adrenalin einen Exkretionsanstieg (+65 %). Da bei den vorher nicht angepaßten Personen auch in der zweiten Woche noch eine erhöhte 17-OHCS- und Adrenalinexkretion gefunden wurde, nahmen die Autoren an, daß die Adaptation noch nicht abgeschlossen gewesen sei. In Tierversuchen war der Anstieg der Adrenalin- und Hydrocortisonexkretion nur vorübergehend, während die erhöhte Noradrenalinexkretion im Urin andauerte (LEDOC 1961). Die bei beiden Gruppen erhöhte Adrenalinexkretion deuten RADOMSKI und BOUTELIER als Folge des emotionalen Stresses, den beide Gruppen wegen der ihnen gleichermaßen unbekannten arktischen Umgebung erfuhren.

Als Resultat kann festgehalten werden: Die Toleranzadaptation ist durch einen Rückgang der sympathischen Aktivität und der Cortisolsekretion gekennzeichnet. Sie wird auch hypotherme Adaptation genannt (LEBLANC 1978). Bei der "metabolischen Adaptation" bleibt sowohl der Grundumsatz als auch die Noradrenalinaktivität erhöht. Darüberhinaus reagieren der Stoffwechsel und das kardiovaskuläre System empfindlicher auf exogen zugeführtes Noradrenalin (RADOMSKI und BOUTELIER 1982; BÜHRING 1976). Im Verlauf einer metabolischen Adaptation an Kälte treten erhöhte Konzentrationen von T_3 und T_4 auf. T_3 steigt am 2. Tag an, T_4 erreicht erst am 3. oder 4. Tag ein Maximum. Bei Rückkehr zu normalen Umgebungstemperaturen sinken die Schilddrüsenhormonkonzentrationen innerhalb von zwei Tagen wieder auf die ursprünglichen Werte (EASTMANN et al. 1974). NAGATA et al. (1976)

fanden bei 56 Männern, die im Winter in kalter Umgebung lebten, im Vergleich zum Sommer erhöhte T_3 -Konzentrationen.

Das neurophysiologische Korrelat der Schwellenverschiebung bei der Toleranzadaptation wird im Bereich der zentralnervösen Verschaltungen gesucht (vgl. BRÜCK 1984).

Nach MEERSON (1975) erfolgt die metabolische Adaptation in zwei Schritten. Der erste ist identisch mit der prompten Anpassung des Metabolismus an die akute Kälteexposition. Die erhöhte Noradrenalinsekretion beschleunigt die Oxidation der freien Fettsäuren in der Muskulatur (vgl. 5.1.2.). Die dabei entstehende Wärme gleicht den Wärmeverlust über die Haut aus. Allgemein wird angenommen, daß bei erwachsenen Menschen die zusätzliche Wärmebildung nur dem bei Kälteexposition beschleunigten Stoffwechsel entstammt. Vor allem soll die "zitterfreie Wärmebildung", die durch Fettsäureoxidation bei Entkoppelung der oxidativen Phosphorylierung der Atmungskette charakterisiert ist, nur im braunen Fettgewebe bei kleinen Tierarten und beim Neugeborenen vorkommen (BRÜCK 1984). MEERSON (1975) dagegen nimmt an, daß die erhöhte NoradrenalinKonzentration bei Kälteexposition auch im Muskel zur Entkoppelung der Atmungskette führt. Experimente an Vögeln und Mäusen hatten durch Abkühlung ein vermindertes Verhältnis von P zu O in aus der Muskulatur stammenden Mitochondrien ergeben. Die dadurch bewirkte Wärmebildung geht mit einer relativen Verminderung von ATP und Phosphokreatinin sowie einer Erhöhung von ADP, AMP und anorganischem Phosphat einher. Da die oxidative Phosphorylierung von ADP zu ATP vom Substratangebot (ADP) abhängig ist, wird das relative ATP-Defizit schnell wieder behoben. Allerdings ist die Phosphorylierungskapazität der vorhandenen Mitochondrien dadurch vermutlich maximal ausgelastet. Die bisher erreichte Adaptation ist folglich relativ instabil. Das nach wie vor erhöhte Phosphorylie-

rungspotential ($\frac{[ADP] \times [P]}{[ATP]}$) führt nach Ansicht von MEERSON ver-

mutlich über die Formierung von Cyclo-AMP zur Aktivierung des genetischen Apparates der Zelle. Die Folge ist letztendlich die Vergrößerung und Vermehrung der Mitochondrien. Das einzelne Mitochondrium ist nicht mehr maximal belastet. Die Adaptation hat ihr morphologisches Substrat. Es wird angenommen, daß die Schilddrüsenhormone an

der Induktion des mitochondrialen Wachstums beteiligt sind. Intensive Arbeit und Hypoxie führen ebenfalls zu einem ATP-Defizit. MEERSON vermutet hier einen gemeinsamen Adaptationsmechanismus.

8.2. Hormonelle Adaptation an Wärme

Die erhöhte Kapazität der Schweißproduktion wird im allgemeinen als primäre adaptative Antwort auf repetitive Hitzeexposition angesehen (BRÜCK 1984; NADEL et al. 1974; FOX et al. 1963; HARRISON et al. 1981). Dadurch wird die Kerntemperatur bei gleicher Umgebungstemperatur auf niedrigerem Niveau gehalten als vor der Akklimatisierung. Bei der Akklimatisierung durch intermittierende stärkere Hitzebelastung werden sowohl die Schwelle der Schweißsekretion als auch die Zitterschwelle nach unten verschoben (BRÜCK 1984). Über die Hautdurchblutung gibt es unterschiedliche Angaben. BÜHRING (1984) zitiert Befunde, die eine erhöhte Durchblutung beschreiben, HARRISON et al. (1981) nehmen eine Abnahme an. Die Pulsfrequenz verringert sich bei repetitiver Hitzebelastung zunehmend (FINBERG und BERLYNE 1977; ENGEL 1979; HARRISON et al. 1981).

SENAY et al. (1976) sehen in der bei der Hitzeadaptation auftretenden Plasmavolumenexpansion den Hauptmechanismus der Anpassung, der sekundär zu einem erhöhten Schlagvolumen bei erniedrigter Herzrate führe. HARRISON et al. (1981) stellten im Laufe von Hitzeakklimatisierungsversuchen zwar ebenfalls eine Hämodilution fest, während akuter körperlicher Aktivität unter Hitzestreß nahm die Hämokonzentration aber so stark zu, daß die ursprüngliche Hämodilution wieder aufgehoben wurde. Sie lehnen daher einen positiven Effekt der Plasmavolumenerweiterung im Sinne SENAYS ab. Sie nehmen dagegen an, daß die Schlagvolumenerhöhung und Herzfrequenzverminderung direkt der reduzierten Kern- und Hauttemperatur sowie der gedrosselten Hautdurchblutung (SUTTON 1978) geschuldet seien. Eindeutig ist jedenfalls, daß Hitzeakklimatisation zur Verbesserung der orthostatischen Regulation führt (SHVARTZ et al. 1981).

BÜHRING sieht in der repetitiven Badehyperthermie ein besonders gut geeignetes Modell zur Erforschung der Hitzeadaptation, da die Änderun-

gen der Schweißsekretion und der Kreislaufregulation im Wasser fast ohne thermoregulatorischen Effekt seien. Bei der 1982 durchgeführten Untersuchung ändern sich T_{rektal} und die Pulsfrequenz tatsächlich nicht. Im darauffolgenden Jahr wird ein schärferes Akklimatisationsprogramm durchgeführt. Diesmal sind beim letzten Bad gegenüber dem ersten Bad geringere rektale Temperatur- und Pulserhöhungen zu verzeichnen. Offensichtlich hat hier eine Adaptation stattgefunden, die auch in der heißen Immersion wirksam wird. Theoretisch kann es sich dabei eigentlich nur um eine Verringerung der Hautdurchblutung handeln. Die Wärme könnte nicht so schnell in den Körperkern transportiert werden. Bei gleicher Hitzeexpositionszeit wären daher unterschiedliche rektale Temperaturanstiege zu erwarten.

Die Veränderung des im Flüssigkeitshaushalt eine Rolle spielenden Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems ist während der Akklimatisation anscheinend von mehreren Faktoren abhängig, da die Befunde nicht einheitlich sind. FINBERG und BERLYNE (1977) konnten zeigen, daß ein siebentägiges Hitzeakklimatisationsprogramm (90minütige Arbeit bei 50°C) zur Verminderung einer hitzeinduzierten PRA-Erhöhung führt. Aldosteron war jedoch nicht bei allen Probanden reduziert. Den gleichen Effekt fanden sie bei natürlich adaptierten Personen. Am Ende des Sommers war der hitzeinduzierte PRA-Anstieg geringer als am Ende des Winters. DAVIES et al. (1981) beobachteten nach einer Kombination von Hitzestreß und körperlicher Übung bei ihren sechs männlichen Versuchspersonen eine signifikante Erhöhung der PRA und der Aldosteronkonzentration im Plasma. In einem 11tägigen Programm wurden die Probanden an Hitze angepaßt. Das eine Mal wurde das während der Akklimatisation auftretende Salzdefizit ausgeglichen, das andere Mal nicht. Die Hitzeanpassung hatte keinen Effekt auf das Ausmaß der Konzentrationsanstiege von Angiotensin I und Aldosteron, während der Ausgleich des Salzdefizits die Anstiege reduzierte, sie jedoch nicht unterdrückte. Zu den gleichen Ergebnissen kamen CONVERTINO et al. (1980) für die Plasmareninaktivität.

FRANCESCONI et al. (1983) konnten zeigen, daß eine durch Hypohydration hervorgerufene Anhebung der Angiotensin I- und Aldosteronplasma-spiegel durch Hitzeakklimatisation weitgehend rückgängig gemacht werden kann. Die Aldosteronkonzentration wurde jedoch nicht so

eindeutig reduziert (Abb. 31, Abb. 32). Der Anstieg beider Hormone während Arbeit in Hitze wurde analog beeinflusst. Für die PRA und den Aldosteronspiegel errechneten FRANCESCONI et al. eine hohe Korrelation. Als Begründung für die nach Hitzeakklimatisation verminderte PRA geben sie das die Akklimatisation begleitende erhöhte Plasmavolumen, die verminderte renale Vasokonstriktion und ein generelles Nachlassen der sympathischen Antwort an.

Einige Autoren (COLLINS und WEINER 1968; SMILES und ROBINSON 1971) sehen in der während der ersten Tage einer Hitzeanpassung auftretenden negativen Salzbilanz den primären Stimulus der Aldosteronsekretion und damit der Natriumretention durch die Nieren und die Schweißdrüsen. Damit stimmt die Beobachtung, daß die Natriumkonzentration des Schweißes nach der Adaptation auch bei durch Salzkonsum ausgeglichener Salzbilanz niedriger als zuvor ist, nicht überein (DAVIES et al. 1981). Die vorher besprochenen Ergebnisse der Auswirkungen der Hitzeakklimatisation auf die Aldosteronkonzentration sprechen ebenfalls gegen diese These.

BÜHRING et al. (1982, 1983) haben für die zunächst widersprüchlich erscheinende Tatsache einer nach repetitiver Hyperthermie erhöhten mineralokortikoidalen Aktivität bei unveränderter bzw. sogar erniedrigter Aldosteronkonzentration im Plasma eine Erklärung anzubieten. Die Hitzeakklimatisation bewirkt eine vermehrte Empfindlichkeit des peripheren Gewebes gegenüber Aldosteron. Der Grund soll ein dichter gewordener Akzeptorbesatz des Zielgewebes für das Steroidhormon sein. BÜHRING et al. (1983) hatten fünf Probanden vor und nach einer thermischen Adaptation durch 10 heiße Bäder an 10 aufeinanderfolgenden Tagen Aldosteron infundiert und die dabei auftretenden diuretischen, natriuretischen und kaliuretischen Reaktionen untersucht. Dabei stellten sie eindeutig fest, daß die Aldosteroninfusion nach der Adaptation höhere antidiuretische, natrium- und kaliumsparende Effekte zeitigte. Die Kontrollgruppe, die statt Überwärmungsbädern indifferenten Immersionen ausgesetzt war, zeigte diese Veränderungen auf die Aldosteroninfusion nicht. Die nach i.v. appliziertem Aldosteron verminderte Kaliurese scheint in Widerspruch zu dem bekannten kaliuretischen Effekt des Mineralokortikoids zu stehen. Der Harnfluß und der Natriumgehalt des Körpers sollen die aktuelle Reaktion in

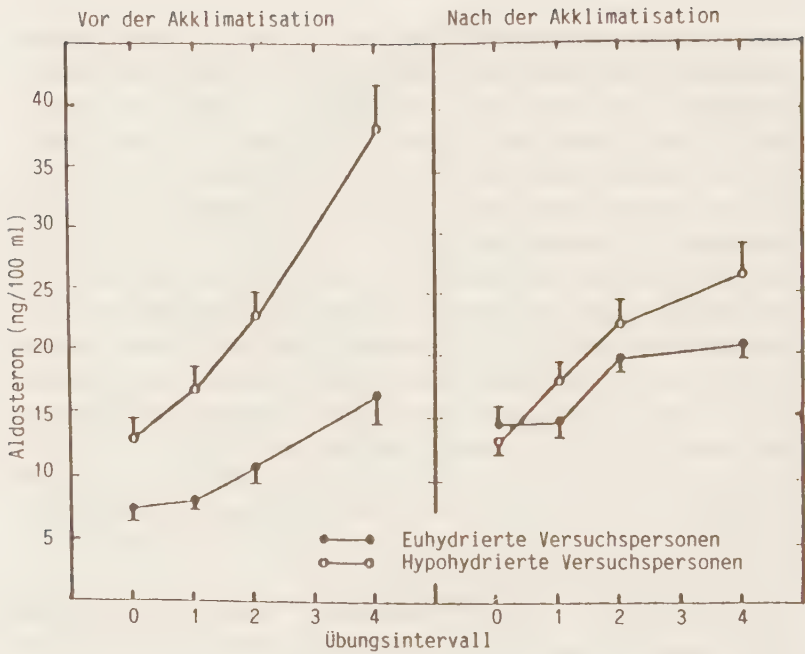


Abb. 31: Die Effekte der Hypohydratation und der Akklimation auf die Aldosteronkonzentration im Plasma während körperlicher Belastung in heißer, feuchter Umgebung ($n = 15$). Die Laufbandergometerbelastung von 1,34 m/sec wurde bei einer Temperatur von 35°C und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 79 % durchgeführt. Die einzelnen Übungsintervalle dauerten 25 min, die Pause dazwischen dauerte 10 min. Der Hydrationszustand wurde durch Wassertrinken in der Pause aufrechterhalten. Blut wurde nach 20minütigem Stehen in thermoneutraler Umgebung (Zeitpunkt 0), zwischen der 15. und 20. min des ersten und zweiten Übungsintervalls (Zeitpunkt 1 und 2) und am Ende des Testes (Zeitpunkt 4) entnommen.

(nach FRANCESCONI et al. 1983)

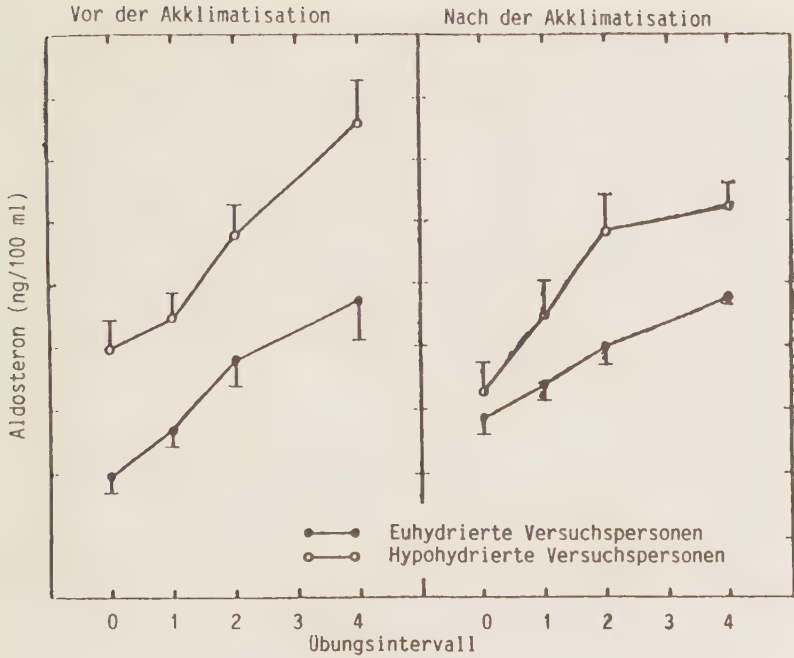


Abb. 32: Die Effekte der Hypohydration und der Akklimatisation auf die Aldosteronkonzentration im Plasma während körperlicher Belastung in heißer, trockener Umgebung (49°C; rel. LF 20 %). Die weiteren Bedingungen sind unter Abb. 31 vermerkt.
(nach FRANCESCONI et al. 1983)

diese Richtung beeinflussen (BÜHRING et al. 1983). Für den Natrium- und Kaliumhaushalt vermuten BÜHRING et al. unterschiedene Aldosteron-rezeptoren (ANDERSON und FANESTIL 1978). Sie nehmen darüberhinaus an, daß diese sich bei wiederholter Hitzebelastung quantitativ unterschiedlich verhalten.

Da die Hitzeanpassung zu effektiveren Entwärmungsmechanismen und zu einer stabileren Kreislaufregulation führt, sind bei akuter Hitzebelastung geringere Antworten der Streßhormone zu erwarten. BONNER et al. (1976) sowie COLLINS und WEINER (1968) registrierten keinen Effekt auf die Streßhormone. FRANCESCONI et al. (1984) erzielten keine eindeutigen Ergebnisse.

Während der Anstieg von Plasmacortisol bei hypohydrierten Versuchspersonen in feuchter Hitze (35°C, 79 % rel. LF) nach der Hitzeakklimatisation eindeutig vermindert wurde, konnte dies in der trockenen Hitze (49°C, 20 % rel. LF) nicht beobachtet werden. COCHRANE et al. (1979) stellten nach einem 11tägigen Hitzeakklimatisationsprogramm bei akuter Hitzebelastung signifikant reduzierte Cortisolanstiege fest. Die früher schon erwähnte Saunaexposition von seit Jahren an das Saunabaden gewöhnten Personen, die keinen ACTH-Anstieg provozierte (LEPPÄLUOTO et al. 1975) spricht ebenfalls für eine verminderte adrenokortikoidale Aktivität nach Hitzeadaptation. Zu Beginn der Hitzeadaptation oder wenn, wie bei Überwärmungsbädern, die verbesserten Entwärmungsmechanismen kaum zum Tragen kommen, scheint die Sekretion der NNR steigerbar zu sein. KNAPP und GÜNTHER (1976) verabreichten zehn gesunden männlichen Versuchspersonen (durchschnittlich 20 Jahre alt) zweimal wöchentlich 45minütige Überwärmungsbäder. Die Wassertemperatur erreichte nach 30 min im Mittel 40,3°C, die höchste Körpertemperatur von 39,2°C wurde am Ende des Bades erreicht ($\Delta T_{\text{oral}} = 2,3^{\circ}\text{C}$). Wassertemperatur, Körpertemperatur, Blutdruck- und Pulsverhalten zeigten zwischen den Bädern keine signifikanten Schwankungen. Die Plasmacortisolkonzentration dagegen variierte. Nach den ersten beiden Bädern kam es nur zu einem nicht-signifikanten Anstieg, nach dem dritten bis sechsten Bad zu einem hochsignifikanten Anstieg, jedoch mit vom dritten bis sechsten Bad abnehmendem Signifikanzniveau. Ähnlich sind die Befunde von BALAZ et al. (1965) zu interpretieren, die nach 14 Überwärmungsbädern (42°C)

bei Patienten mit einer Spondylarthritis erhöhte plasmatische 17-Ketosteroide sowie deren erhöhte Exkretion im Urin fanden.

Ebenso wie beim Aldosteron muß auch beim Cortisol nach repetitiver Hyperthermie mit einer erhöhten Gewebesensibilität und einer dadurch erzielten adaptativen Steigerung der physiologischen Antworten gerechnet werden (BÜHRING 1984). Das sympathiko-adrenale System wird durch repetitive Saunaanwendungen (heterotherme Therapieform!) ebenfalls modifiziert. Nach mehreren wöchentlichen Saunabädern kommt es zu einem Absinken der täglichen Ausscheidungsmenge von Vanillinmandelsäure (CONRADI und BARON 1982; HUIKO 1966; SYVÄLAHTI et al. 1976).

9. Zusammenfassung

Die vorliegende Übersichtsarbeit befaßt sich mit den endokrinen Reaktionen des menschlichen Körpers bei akuter sowie chronischer Kälte- und Wärmeeinwirkung, insbesondere bei deren therapeutischer Nutzung z.B. in Form von Bädern, Sauna und Kaltwasseranwendungen. Es werden die wichtigsten Ergebnisse neuerer Untersuchungen, die direkt am Menschen angestellt wurden, zusammengefaßt. Resultate tierexperimenteller Forschung werden, soweit sie wichtig sind, erwähnt. Es ist beabsichtigt, einen Beitrag zum Verständnis von Kälte- und Wärmeeinwirkungen zu leisten, der damit zum Ausgangspunkt neuer experimenteller Überlegungen werden soll.

An Versuchen in der Klimakammer und der Immersion wird die akute Kälteeinwirkung auf das sympathiko-adrenomedulläre System besprochen. Mit zunehmender Abkühlung des Körpers steigt die Noradrenalinkonzentration im Blutplasma an. Erst bei stärkerer Abkühlung ist vermutlich mit hormonellen Effekten von Noradrenalin zu rechnen. Die Adrenalinausschüttung aus dem NNM scheint hauptsächlich eine unspezifische Streßreaktion zu sein. Sie ist weitgehend vom subjektiven Empfinden der Kältebelastung abhängig.

Eine akute Wärmeeinwirkung auf den menschlichen Organismus hat ebenfalls eine Erhöhung der NoradrenalinKonzentration im Blutplasma zur Folge. Es ist anzunehmen, daß der Konzentrationsanstieg von Noradrenalin im Plasma direkt über Thermorezeptoren der Haut unter Einschaltung thermoregulatorischer Zentren bewirkt wird. Eine künstliche Hyperthermie hemmt die Aktivität der sympathischen Innervation der Hautgefäße, während sie die vasomotorischen Nerven des Splanchnikusgebietes und die Nn. cardiaci erregt. Die im Blutplasma auftretenden Noradrenalin Spiegel sind wahrscheinlich zu gering, um hormonelle Effekte auslösen zu können. Anders verhält es sich mit dem aus dem NNM stammenden Adrenalin. Hier genügen die während einer Hyperthermie zu messenden Spiegel zur Erzeugung kardiovaskulärer Veränderungen. Allerdings scheint das emotionelle Erleben der Hyperthermie der entscheidende Stimulus für die Adrenalinsekretion zu sein.

Neben der Vermittlung kardiovaskulärer Reaktionen trägt das sympathiko-adrenomedulläre System zur Aufrechterhaltung der metabolischen Erfordernisse während Hitze- und Kältestreß bei.

Die Nebennierenrinde wird durch exogene Hyperthermie zur vermehrten Cortisolsekretion angeregt. Eine "kritische Temperaturschwelle" existiert nicht. Vielmehr scheinen Parameter, die einen allgemeinen Einfluß auf die Hitzetoleranz haben, die Wirksamkeit der Hyperthermie als Sekretionsstimulus von Cortisol zu modifizieren. Unter einer milden exogenen Hyperthermie sinken die Plasmacortisolspiegel ab. Die damit einhergehenden Zeichen einer erhöhten glukosteroidalen Aktivität sind dazu kein Widerspruch. Die Gründe dafür sind vermutlich erstens die mit zunehmender Temperatur abnehmende Bindung von Cortisol an CBG und zweitens die ebenfalls temperaturabhängige Aktivierungsdauer des Cortisol-Rezeptor-Komplexes im Zytosol der Zielzellen.

Akute Kälteexposition stimuliert die NNR zur Cortisolsekretion. Je stärker die Auskühlung des Körpers ist, um so eindeutiger fällt der Cortisolanstieg aus. Dabei spielt die individuelle Angepaßtheit an Kälte eine gewisse Rolle. Jedoch auch eine kurzzeitige intensive Kälteexposition eines Körperteiles läßt den Cortisolspiegel ansteigen, wenn sie mit unangenehmen Sensationen einhergeht.

Weder bei der Wärme- noch bei der Kälteexposition treten Cortisolkonzentrationen auf, von denen man annimmt, daß sie antiphlogistische und antirheumatische Effekte haben. Möglicherweise jedoch erhöht eine periphere Hyperthermie die Wirksamkeit des vorhandenen Cortisols und wirkt dadurch entzündungshemmend.

HGH und Prolaktin werden durch Wärme stimuliert, durch Kälte gehemmt. Die Sekretionsförderung durch mäßige Wärme kann nicht durch einen unspezifischen Streß erklärt werden, da sonst auch bei der Kälteexposition erhöhte Werte gefunden werden müßten. Eine Streßkomponente könnte jedoch bei sehr starken Konzentrationserhöhungen während Hitzeexposition beteiligt sein.

Es ist zwar unbestritten, daß die Schilddrüsenhormone eine Rolle in der Thermogenese spielen, aber im Gegensatz zu einigen Tierarten, bei denen akute Kälteexposition eindeutig TSH und die Schilddrüsen-

hormone im Blutplasma erhöht, scheint dies beim Menschen kaum oder nur unter bestimmten, bisher nicht eindeutig definierten Bedingungen der Fall zu sein.

Das Hypophysenhinterlappenhormon Vasopressin (ADH) wird durch Hitzeexposition vermehrt sezerniert. Die mit der künstlichen Hyperthermie einhergehende Erniedrigung des Plasmavolumens und Erhöhung der Plasmaosmolalität scheinen nicht der alleinige Stimulus der ADH-Sekretion unter Hitze zu sein.

Die Plasmareninaktivität und Aldosteron haben unter Hitzeeinfluß ein ähnliches Sekretionsmuster. Dies ist ein Hinweis darauf, daß auch hier das Renin-Angiotensin-System eine entscheidende Rolle bei der Regulation der Aldosteronproduktion spielt. Bei einer akuten kurzfristigen Unterkühlung des menschlichen Organismus bleibt die PRA gleich oder wird sogar gesenkt. Aldosteron kann streßbedingt erhöht sein. Eine längerfristige Kälteexposition sorgt für einen Natrium- und Flüssigkeitsverlust. Die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems ist daher die Folge.

Die thermostherapeutischen Therapieformen sind Sonderfälle einer Hitze- bzw. Kältebelastung. Am Überwärmungsbad interessiert auch die alleinige Wirkung der Immersion, um davon die thermisch bedingten Wirkungen trennen zu können. Im großen und ganzen treten im Überwärmungsbad die für die exogene Hyperthermie typischen hormonellen Veränderungen auf. Adrenalin und Noradrenalin, HGH und Prolaktin sowie Angiotensin I (PRA) werden stimuliert. TSH und T_4 werden nicht beeinflußt. Für die gonadotropen Hormone LH und FSH konnten keine eindeutigen Reaktionen festgestellt werden. Die Cortisolkonzentration sinkt gewöhnlich in der ersten Phase der Badehyperthermie. Wird das Bad belastend oder ist es dies von vorneherein, wird die NNR so stark stimuliert, daß erhöhte Plasmaspiegel zu messen sind.

Der Aufenthalt in einer Sauna kann wegen der Temperaturunterschiede in der Vertikalen und der nicht immer einheitlichen Luftfeuchtigkeit unterschiedlich belastend sein. Je nach Versuchsbedingungen werden geringfügige oder erhebliche Adrenalinkonzentrationserhöhungen im Blutplasma gemessen. Bei an die Sauna gewöhnten Menschen fehlt ein ACTH- bzw. Cortisolanstieg. Eine während und nach der Sauna erhöhte Aldosteronsekretion wirkt dem Natrium- und sekundär dem Wasserverlust entgegen.

Hypotherme Therapieformen werden hauptsächlich im Rahmen der Kneipptherapie zum Training der Gefäße angewendet. Der Cold-pressure-Test wird als Modell eines Teilbades angesehen. Unmittelbar zu Beginn des Testes ist ein mit dem anfänglichen Mißempfinden einhergehender Adrenalinpeak zu registrieren. Im weiteren Verlauf des Testes steigen sowohl Adrenalin - individuell sehr verschieden - als auch Noradrenalin an. Cortisol und Aldosteron erreichen ACTH-vermittelt 15 min nach Testende ein Maximum. Ein kühles Bad (25°C) ist nur bei Männern morgens so belastend, daß man eine Cortisolspiegelerhöhung im Plasma messen kann. Bei Frauen ist dies weder morgens noch abends der Fall. Bei TSH und T₄ wurden vorübergehend geringfügige Anstiege im Plasma festgestellt.

Adaptative Modifikationen des Organismus sind die Grundlage längerfristiger Erfolge der Thermotherapie. Intermittierende Kälteexpositionen führen zur Toleranzadaptation. Langfristige Exposition an mäßige Kälte bewirkt eine metabolische Adaptation. Erstere ist durch einen Rückgang der sympathischen Aktivität und der Cortisolsekretion gekennzeichnet. Bei der letzteren bleiben der Grundumsatz, die Noradrenalinaktivität und die Schilddrüsenhormonkonzentrationen erhöht. Das neurophysiologische Korrelat der Toleranzadaptation wird in zentralnervösen Verschaltungen gesucht. Die metabolische Adaptation besteht wahrscheinlich in der Erhöhung der Leistungsfähigkeit des mitochondrialen Apparates (Vergrößerung und Vermehrung der Mitochondrien). Adaptation an Wärme geht mit erhöhter Schweißproduktion, Plasmavolumenexpansion und gedrosselter Hautdurchblutung einher. Über die Beeinflussung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, das bei akuter Hitzeexposition stimuliert wird, gibt es verschiedene Meinungen. Eindeutig ist, daß durch eine Hitzeakklimatisation die hitzeinduzierten PRA-Erhöhungen reduziert werden.

Nach repetitiver Hyperthermie ist die mineralokortikoidale Aktivität erhöht, trotz unveränderter bzw. sogar erniedrigter Aldosteronkonzentration im Plasma. Ein dichter gewordener Akzeptorbesatz des Zielgewebes für das Steroidhormon soll dafür verantwortlich sein. Die effektiveren Entwärmungsmechanismen nach Hitzeanpassung haben zur Folge, daß die Streßhormone Cortisol und die Katecholamine bei akuter Hitzebelastung weniger stimuliert werden. Bei der repetitiven

Hyperthermie im Überwärmungsbad dagegen, bei der die effektiveren Entwärmungsmechanismen nicht zum Tragen kommen, kann anfänglich die Cortisolkonzentration von Bad zu Bad zunehmen.

Als Quintessenz kann festgehalten werden: Das Endokrinium ist maßgeblich an der Physiologie der Thermotherapie beteiligt. Kreislaufstabilisierung, Erhöhung der allgemeinen Leistungsfähigkeit und Entzündungshemmung sind mittelbare oder unmittelbare Effekte des durch thermotherapeutische Verfahren kurz- oder langfristig modifizierten Endokriniums. Wichtig ist, daß Kälte und Wärme sowohl die Hormondrüsenaktivität als auch die Empfindlichkeit des Zielgewebes beeinflussen können.

ABKÜRZUNGEN

AAS	Allgemeines Adaptationssyndrom
ACTH	Adrenokortikotropes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon
ADP	Adenosindiphosphat
AMV	Atemminutenvolumen
ANF	Atrialer natriuretischer Faktor
AS	Aminosäure
ATP	Adenosintriphosphat
BP	Blood pressure
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CBG	Kortikosteroid-bindendes α_1 -Globulin
COMT	Catechol-o-methyl-transferase
CRF	Corticotropin releasing factor
CS	Kortikosteroide
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DNA	Desoxyribonucleic acid
DOC	Desoxykortikosteron
DOCA	Desoxykortikosteronazetat
dpm	Disintegrations per minute (Zerfälle/min)
ECF	Extracellular fluid
FFS	Freie Fettsäuren
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
GHRF	Growth hormone releasing factor
HCG	Human chorionic gonadotropin
HF	Herzfrequenz

HGH	Human growth hormone
HHL	Hypophysen-Hinterlappen
HMV	Herz-Minuten-Volumen
HPL	Human placental lactogen
HVL	Hypophysen-Vorderlappen
HWZ	Halbwertszeit
ICG	Indozyangrün
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
IZR	Intrazellulärraum
KHK	Koronare Herzkrankheit
LF	Luftfeuchtigkeit
LH	Luteinisierendes Hormon
LPH	Lipoid mobilisierendes Hormon
MAO	Monoaminoxidase
MCR	Metabolische Clearance-Rate
m-RNA	messenger-Ribonucleic acid
MSH	Melanozyten stimulierendes Hormon
$\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$	$\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{Adenosintri-phosphatase}$ (Natrium-Kalium-Pumpe)
NNM	Nebennierenmark
NNR	Nebennierenrinde
OCS	Ketosteroid
OHCS	Hydroxysteroid
P	Phosphor
PBI	Proteinbound iodid
PIF	Prolactin inhibiting factor
PNMT	Phenyl-äthanolamin-N-methyl-transferase

P/O	Verhältnis von gebildetem ATP zu verbrauchtem Sauerstoff
PRL	Prolaktin
RGT-Regel	Reaktions-Geschwindigkeits-Temperatur-Regel
RIA	Radioimmunoassay
RNA	Ribonucleic acid
STH	Somatotropes Hormon = HGH
T ₃ , rT ₃	Trijodthyronin, inaktives (reverse) Tri- jodthyronin
T ₄	Tetraiodthyronin
TBG	Thyroxin-bindendes Globulin
TBPA	Thyroxin-bindendes Präalbumin
THE	Tetrahydrocortison
THF	Tetrahydrocortisol
TRH	Thyreotropin releasing hormone
TSH	Thyreoid stimulating hormone
VMS	Vanillinmandelsäure
VP	Versuchsperson
ZNS	Zentralnervensystem

L I T E R A T U R

- ADLERCREUTZ, H., KUOPPASALMI, K., KOSUNEN, K., PAKARINEN, A., KARONEN, S. L.: Plasma cortisol, GH, and prolactin levels during exposure to intense heat. *IRCS Med Sci* 4, 546 (1976)
- AGISHI, Y., SAITO, K., ITOH, S.: Some endocrine response to hot and cold water immersion in man with special reference to the circadian differences of the responses. I. interdiscipl. *Cycle Res.* 7, 261 - 267 (1976)
- AGISHI, Y.: Endocrine reactions in hot and cold baths. *Z. f. Phys. Med.* 8, 16 (1979)
- AGISHI, Y., HILDEBRANDT, G.: Immediat- und Langzeitwirkungen der Balneotherapie auf den Plasma-Katecholamin-Spiegel. *Z. Phys. Med. Baln. Med. Klim.* 14 (1985)
- AMELN, H. von, LANIADO, M., RÖCKER, L., KIRSCH, K. A.: Effects of dehydration on the vasopressin response to immersion. *J. Appl. Physiol.* 58(1), 114 - 120 (1985)
- AMELUNG, W., EVERS, A.: *Handbuch der Bäder- und Klimaheilkunde.* Schattauer-Verlag, Stuttgart 1962
- ANDERSON, N. S., FANESTIL, D. D.: Biology of mineralocorticoid receptors. In: O'MALLAY, B. W., BIRNBAUMER, L. (Hrsg.): *Receptors and Hormon action.* Vol II. Academic Press New York - San Francisco - London 1978, S. 323 - 351; zitiert nach BÜHRING et al. 1983
- ANGELI, A.: Circadian ACTH-Adrenal-Rhythm in Man. In: ASCHOFF, J., CERESA, F., HALBERG, F. (Hrsg.): *Chronobiological Aspects of Endocrinology.* 1974
- ANGERMANN, Ch., RÜBE, Ch., LORENZ, R., WEBER, M., JAHRMÄRKER, H.: Humorale und Kardiovaskuläre Effekte des Cold-Pressure-Tests. *Z. Kardiol.* 72, 228 (1983)
- ARBORELIUS, M. jr., BALLDIN, U. I., LILJA, B., LUNDGREN, C. e. G.: Hemodynamic changes in man during immersion with the head above water. *Aerospace Med.* 43, 592 (1972)
- ARENDT, R. M., GERBES, A. L.: Atrialer natriuretischer Faktor. *Dtsch. med. Wschr.* 111, 1849 - 1855 (1986)
- ARNETT, E. L., WATTS, D. T.: Catecholamine excretion in men exposed to cold. *J. Appl. Physiol.* 15, 499 (1960)
- ASCHOFF, J.: Temperaturregulation. In: ASCHOFF, J., GÜNTHER, B., KRAMER, K. (Hrsg.): *Energiehaushalt und Temperaturregulation.* Urban & Schwarzenberg, München - Berlin - Wien 1971, S. 43
- ASCHOFF, J.: Circadiane Rhythmen im endokrinen System. *Klin. Wschr.* 56, 425 - 435 (1978)

- ATTERHÖG, J. H., CARLENS, P., GRAUBERG, P. O., WALLENBERG, L. R.: Cardiovascular and renal responses to acute cold exposure in water-loaded man. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 35, 311 (1975)
- BALAZ, V., BALAZOVA, E., LISKOVA, R.: Das hyperthermale Mineralbad und die Funktion der Nebennierenrinde. *Arch. phys. Ther.* 17, 323 (1965)
- BAIER, H.: Physiologische Grundlagen der Hydro-Kneipptherapie, Ein Lehrbuch. 1980
- BARLOW, G., AGERSBORG jr., H. P., KEYS, H. E.: Blood levels of 17-hydroxycorticosteroids in hyperthermic dogs. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 93, 280 - 284 (1956); zitiert nach COLLINS und WEINER 1968
- BAXTER, J. D., ROUSSEAU, G. G., BENSON, M. C., CARCEA, R. L., ITO, J., TOMKINS, G. M.: Role of DNA and specific cytoplasmic receptors in glucocorticoid action. Steroids, hormone action, enzym induction, tyrosin aminotransferase, tissue culture. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 69, 1892 - 1896 (1972); zitiert nach BÜHRING 1984
- BEGIN, R., EPSTEIN, M., SACKNER, M. A., LEVINSON, R., DOUGHERTY, R., DUNCAN, D.: Effect of water immersion to the neck on pulmonary circulation and tissue volume in man. *J. Appl. Physiol.* 40, 293 (1976)
- BERG, G. R., UTIGER, R. D., SCHALCH, D. S., REICHLIN, S.: Effect of central cooling in man on pituitary-thyroid function and growth hormone secretion. *J. Appl. Physiol.* 21, 1791 - 1794 (1966)
- BERNHEIM, A. H., BLOCK, L. H., ATKINS, E.: Fever: Pathogenesis, pathophysiology and purpose. *Ann. Intern. Med.* 91, 261 - 270 (1979)
- BESTE, K.-W., STRUPPEL, K.: Venenverschlußplethysmographische Parallelmessung der Haut- und Muskeldurchblutung vor und nach Kryotherapie. *Z. Phys. Med. Baln. Med. Klim.* 12, 331 (1983)
- BIGLIERI, E. G., KATER, C. E.: Mineralocorticoids. In: GREENSPAN, F. S., FORSHAM, P. H. (Hrsg.): *Basic & Clinical Endocrinology*. Los Altos 1983
- BONNER, R. M., HARRISON, M. H., HALL, C. J., EDWARDS, R. J.: Effect of heat acclimatization on intravascular responses to acute heat stress in man. *J. Appl. Physiol.* 41, 708 - 713 (1976)
- BONTA, I. L.: Endogenous Modulators of the Inflammatory Response. In: VANE, J. R., FERREIRA, S. H. (Hrsg.): *Inflammation*. 1978
- BOYD, A. E. III, MAGER, M., ANGOFF, G., LEOVITZ, H. E.: Effect of acute administration of L-dopa on body temperature in man. *J. Appl. Physiol.* 37 (5), 675 - 678 (1974)

- BRITTON, B. J., HAWKEY, C., WOOD, W. G., PEELE, M., KAYE, J., IRVING, M. H.: Adrenergic coagulation, and fibrinolytic responses to heat. *Brit. Med. J.* 4, 139 (1974)
- BRÜCK, K.: Temperature regulation and catecholamines. *Isr. J. Med. Sci.* 12, 924 (1976)
- BRÜCK, K.: Strategien der thermischen Anpassung bei Mensch und Tier. *Funkt. Biol. Med.* 3, 16 (1984)
- BRÜGGEMANN, W.: Technik der Kneipp-Hydrotherapie. In: BRÜGGEMANN, W. (Hrsg.): *Kneipptherapie, Ein Lehrbuch.* 1980
- BRÜGGEMANN, W.: Physikalische Therapie peripherer arterieller Durchblutungsstörungen. Bad Wörishofen: Sanitas 1964
- BUDD, G. M., WARHAFT, N.: Cardiovascular and metabolic responses to noradrenaline in man, before and after acclimatization to cold in Antarctica. *J. Physiol., London* 186, 233 - 242 (1966); zitiert nach WILKERSON et al. 1974
- BÜHRING, M.: Zur Entwicklung der Kaltreizadaptation. *Z. f. Phys. Med.* 5, 171 - 176 (1976)
- BÜHRING, M., SPIES, H. F.: Sympathoadrenale Aktivität bei akutem Kältestreß. *Z. Rechtsmedizin* 83, 121 - 127 (1979)
- BÜHRING, M., ROSAK, C., MAGNET, W., ALTHOFF, P. H.: Glucosteroidale Aktivität bei Hyperthermie. *Z. Rheumatologie* 39, 359 - 367 (1980)
- BÜHRING, M., JUNGMANN, E., BACKHAUS, R., KIRN, G., PIRLET, K.: Mineralokortikoidale Aktivität bei serieller Hyperthermie. *Z. Phys. Med. Baln. Med. Klim.* 11, 331 - 341 (1982)
- BÜHRING, M., JOUK, F., JUNGMANN, E., PIRLET, K.: Erhöhte mineralokortikoidale Empfindlichkeit nach thermischer Adaptation. *Z. Phys. Med. Baln. Med. Klim.* 12 (1983)
- BÜHRING, M.: Klinik der Hyperthermie: Untersuchungen im Überwärmungsbad. Stuttgart 1984
- BÜHRING, M., WECKEMANN, J., NICKELSEN, T., GÖTTL, K. H., PIRLET, K.: Proteingebundenes und freies Cortisol bei Hyperthermie. *Z. Phys. Med. Baln. Med. Klim.* 14 (1985)
- CANNON, W. B.: *The wisdom of the body.* New York: Norton 1932
- CAUTER, E. van, OIRASORO, E., LECLERCQ, R., COPINSCHI, G.: Seasonal, circadian and episodic variations of human immunoreactive β -MSH, ACTH and Cortisol. *Int. J. Peptide Protein Res.* 17, 3 - 13 (1981)
- CHOWERS, I., HAMMEL, H. T., EISENMAN, I., ABRAMS, R. M., MAC CANN, S. M.: Comparison of effect of environmental and preoptic heating and pyrogen on plasma cortisol. *Am. J. Physiol.* 210, 606 - 610 (1966)
- CLUTTER, W. E., BIER, D. M., SHAH, S. D., CRYER, Ph. E.: Epinephrine Plasma Metabolic Clearance Rates and Physiologic Thresholds for Metabolic and Hemodynamic Actions in Man. *J. Clin. Invest.* Vol. 66, 94 - 101 (1980)

- COCHRANE, L. A., DAVIES, J. A., EDWARDS, R. J., HARRISON, M. H.: Some adreno-cortical responses to heat acclimatization. *J. Physiol.* 31, 32 (1979)
- COLLINS, K. J., WEINER, J. S.: Endocrinological aspects of exposure to high environmental temperatures. *Physiol. Rev.* 48, 875 (1968)
- COLLINS, K. J., FEW, J. D., FORWARD, T., GIEC, L.: The plasma glucocorticoid response to environmental heat stress. *J. Physiol.*, London 194, 34 - 34 P (1968)
- COLLINS, K. J., FEW, J. D., FORWARD, T. J., GIEC, L. A.: Stimulation of adrenal glucocorticoid secretion in man by raising the body temperature. *J. Physiol.* 202, 645 (1969)
- COLLINS, K. J., FEW, J. D.: Secretion and metabolism of cortisol and aldosterone during controlled hyperthermia. *J. Physiol.* 292, 1 - 14 (1979)
- COLT, W. D., WARDLOW, S. L., FRANTZ, A. G.: The effect of running on plasma β -endorphin. *Life Sci.* 28, 1637 - 1640 (1981)
- CONRADI, E., BARON, I.: Der Einfluß regelmäßigen Saunabadens auf die Ausscheidung der Vanillinmandelsäure. *Z. f. Physiother.* Jg. 34, 193 - 195 (1982)
- CONVERTINO, O. A., GREENLEAF, J. E., BERNAUER, E. M.: Role of thermal and exercise factors in the mechanism of hypervolemia. *J. Appl. Physiol.* 48, 657 - 664 (1980)
- CORDES, J. C.: Die thermische Hautreaktion in der Hydrotherapie, Teil 1. *Z. f. Physiother.* 4 (1972)
- CORDES, J. C.: Hydrotherapie. In: CORDES, J. C. (Hrsg.): *Physiotherapie*. Berlin 1982
- CORNIL, A., CCSTER, D. de, COPINSCHI, G., FRANCKSON jr., H.: Effect of muscular exercise on plasma level of cortisol in man. *Acta Endocrinol.* 48, 163 - 168 (1965); zitiert nach COLLINS und WEINER 1968
- CUMMINGS, M. F., STEELE, P. M., MAHAR, L. I. M., FREWIN, D. B., RUSSELL, W. L.: The role of adrenal medullary catecholamine release in the response to a cold pressure test. *Cardio-vascular Research* 17, 189 - 191 (1983)
- DAVIES, J. A., HARRISON, M. H., COCHRANE, L. A., EDWARDS, R. J., GIBSON, T. M.: Effect of saline loading during heat acclimatization on adrenocortical hormone levels. *J. Appl. Physiol.* 60 (3), 605 - 612 (1981)
- DESLYPERE, J. P., BISCOP, G. de, VERMEULEN, A.: Seasonal variation of plasma dehydroepiandrosteronesulphate and urinary androgen excretion in post-menopausal women. *Clin. Endocr.* 18, 25 - 30 (1983)
- DILL, D. B., COSTILL, D. L.: Calculation of percentage changes in volumes of blood, plasma and red cells in dehydration. *J. Appl. Physiol.* 37, 247 - 248 (1974); zitiert nach FOLLENIUS et al. 1979 (a)

- DIRNAGL, K.: Physikalische Grundlagen der lokalen Wärme- und Kälte-therapie. Z. f. Phys. Med. 4, 164 (1977)
- DREXEL, H.: Hydro- und Thermotherapie. In: GROBER, J. (Hrsg.): Klinisches Lehrbuch der Physikalischen Therapie. 4. Aufl., Fischer-Verlag, Jena 1963, S. 227
- DREXEL, H.: Hydro- und Thermotherapie. In: GROBER, J. (Hrsg.): Klinisches Lehrbuch der Physikalischen Therapie. Fischer-Verlag, Jena 1970
- DREXEL, H.: Kryo- und Thermotherapie in der orthopädischen Behandlung. Orthopädie 7, 266 (1978)
- EASTMAN, C. J., EKINS, R. P., LEITH, J. M., WILLIAMS, E. J.: Thyroid hormone response to prolonged cold exposure in man. J. Physiol. 241, 175 - 181 (1974)
- ECKERT, P.: Untersuchungen zur Rolle des Antidiuretischen Hormons bei der volumenbedingten Diurese. (Inaugural Dissertation) Berlin, Freie Universität Berlin, 1965; zitiert nach BÜHRING 1984
- EGDAHL, R. H., RICHARDS, J. B.: Effect of extreme cold exposure on adrenocortical function in the unanesthetized dog. Am. J. Physiol. 185, 239 - 242 (1956); zitiert nach WILSON et al. 1970
- ENGEL, P.: Längsschnittuntersuchungen zur Hitzeanpassung durch systematisches Saunatraining. Z. f. Phys. Med. 8, 292 - 299 (1979)
- EPSTEIN, M., PINS, D. S., MILLER, M.: Suppression of ADH during water immersion in normal man. J. Appl. Physiol. 38, 1038 - 1044 (1975)
- EPSTEIN, M.: Renal effects of head-out water immersion in man: implications for an understanding of volume homeostasis. Physiol. Rev. 58, 529 (1978)
- EPSTEIN, M., JOHNSON, G., NUNZIO, A. G. de: Effects of water immersion on plasma catecholamines in normal humans. J. Appl. Physiol. 54 (1), 244 - 248 (1983)
- ERDL, R., SCHNIZER, W., GRÖTSCH, R.: Kältevasokonstriktion, Kälte-dilatation und reaktive Kältehyperämie. Phys. Med. Baln. Med. Klim. 14, 288 (1985)
- ERMANS, A. M., CAMUS, M.: Research concerning the influence of acute exposure to cold on the thyroid function. Report AAL-TR-66-7. Fort Wainwright, Alaska: Aerospace Medical Division, Air Force Systems Command, 1966
- ESCOURROU, P., FREUND, P. R., ROWELL, L. B., JOHNSON, D. G.: Splanchnic vasoconstriction in heat stressed men: role of renin angiotensin system. J. Appl. Physiol.: Respirat. Environ. Exercise Physiol. 52 (6), 1438 - 1443 (1982)
- FARHI, L. E., LINNARSSON, D.: Cardiopulmonary readjustments during graded immersion in water at 35°C. Respiration Physiology 30, 35 (1977)

- FARRELL, P. H., GATES, W. K., MAKSUD, M. G., MORGAN, W. P.: Increases in plasma β -endorphin/ β -lipotropin immunoreactivity after treadmill running in humans. *J. Appl. Physiol.* 52 (2), 1245 - 1249 (1982)
- FELLINGER, L., SCHMIDT, J.: Therapeutische und pathogenetische Fragen um das Rheumaproblem. *Med. Klin.*, 949 - 954 (1953)
- FINBERG, J. P. M., BERLYNE, G. M.: Modification of renin and aldosterone response to heat by acclimatization in man. *J. Appl. Physiol.* 42, 554 - 558 (1977)
- FINDLING, J. W., TYRRELL, J. B.: Anterior Pituitary & Somatomedins: I. Anterior Pituitary. In: GREENSPAN, F. S., FORSHAM, P. H. (Hrsg.): *Basic & Clinical Endocrinology*. Los Altos 1983, S. 38 ff
- FISHER, D. A., ODELL, W. D.: Acute release of thyrotropin in the newborn. *J. Clin. Invest.* 48, 1670 - 1677 (1969)
- FOLLENIUS, M., BRANDENBERGER, G., REINHARDT, B., SIMEONI, M.: Plasma aldosterone, renin activity, and cortisol responses to heat exposure in sodium depleted and repleted subjects. *Eur. J. Appl. Physiol.* 41, 41 (1979) (a)
- FOLLENIUS, M., BRANDENBERGER, G., SIMEONI, M., REINHARDT, B.: Plasma aldosterone, prolactin, and ACTH: relationships in man during heat exposure. *Horm. Metab. Res.* 11, 180 (1979) (b)
- FOX, R. H., GOLDSMITH, R., KIDD, D. J., LEWIS, H. E.: Acclimatization to heat in man by controlled elevation of body temperature. *J. Physiol.*, London 166, 530 - 547 (1963)
- FOX, R. H., CROCKFORD, G. W., HAMPTON, I. F. G., MAC GIBBON, R.: Special communications: A thermoregulatory function test using controlled hyperthermia. *J. Appl. Physiol.* 23, 267 - 275 (1967); zitiert nach COLLINS et al. 1969
- FRANCESCONI, R. P., SAWKA, M. N., PANDOLF, K. B.: Hypohydration and heat acclimation: plasma renin and aldosterone during exercise. *J. Appl. Physiol.* 55, 1790 (1983)
- FRANCESCONI, R. P., SAWKA, M. N., PANDOLF, K. B.: Hypohydration and acclimation: Effects on hormone responses to exercise / heat stress. *Aviation, Space, and Environmental Medicine* 55, 365 (1984)
- GALBO, H., HOUSTON, M. E., CHRISTENSEN, N., HOLST, J., NIELSEN, B., NYGAARD, E., SUZUKI, J.: The effect of water temperature on the hormonal response to prolonged swimming. *Acta Physiol. Scand.* 105, 326 - 337 (1979); zitiert nach WEEKE und GUNDERSEN 1983
- GANONG, W. F.: *Lehrbuch Medizinische Physiologie*. Springer-Verlag, 1979
- GANONG, W. F.: *Neuroendocrinology*. In: GREENSPAN, F. S., FORSHAM, P. H. (Hrsg.): *Basic & Clinical Endocrinology*. Los Altos 1983

- GAUER, O. H.: Die hydrostatische Wirkung von Bädern auf den Kreislauf. Ein Beitrag zur Frage der reinen Volumenregulation. Dtsch. Med. J. 6, 462 (1955)
- GAUER, O. H., HENRY, J. P., SIEKER, H. O.: Cardiac receptors and fluid volume control. Prog. Cardiovasc. Dis. 4, 1 - 26 (1961)
- GEHRKE, A., DREXEL, H.: Grundlagen der Bäderbehandlung. In: BRÜGGEMANN, W.: Kneipptherapie, Ein Lehrbuch. 1980, S. 25 ff
- GEHRKE, A., ULBERT, V., EICH, F. X., SIEBERT, B., DREXEL, H.: Ausschüttungsmaxima von Adrenalin und Cortisol nach Streßbelastung durch heterotherme Badeformen (Sauna, Dampfbad, Whirlpool). Z. Phys. Med. Bain. Med. Klim. 14, 256 - 259 (1985)
- GERBES, A. L., ARENDT, R. M., SCHNIZER, W. et al.: Regulation of atrial natriuretic factor in man. Effect of water immersion. Klin. Wschr. 64, 666 (1986)
- GERZER, R.: Das Herz, ein endokrines Organ: Die Entdeckung eines neuen Hormons. Klin. Wschr. 63, 529 - 536 (1985)
- GOLDFIEN, A.: The Adrenal Medulla. In: GREENSPAN, F. S., FORSHAM, P. H. (Hrsg.): Basic & Clinical Endocrinology. Los Altos 1983, S. 311 ff
- GOLSTEIN-GOLAIRE, I., VANHAELST, L., BRUNO, O. O., LECLERCQ, R., COPINSCHI, G.: Acute effects of cold on blood levels of growth hormone, cortisol, and thyreotropin in man. J. Appl. Physiol. 29, 622 - 626 (1970)
- GOLENHOFEN, K.: Haut. In: BAUEREISEN, E. (Hrsg.): Physiologie des Kreislaufs, Band I: Arteriensystem, Capillarbett, Organkreisläufe, Fetal- und Placentarkreislauf. Springer-Verlag, Berlin 1971
- GREENLEAF, J. E., SHVARTZ, E., KRAVIK, S., KEIL, L. C.: Fluid shifts and endocrine responses during chair rest and water immersion in man. J. Appl. Physiol.: Respirat. Environ. Exercise Physiol. 48, 79 - 88 (1980)
- GREENLEAF, J. E., SHVARTZ, E., KEIL, L. C.: Hemodilution, vasopressin suppression, and diuresis during water immersion in man. Aviation, Space, and Environmental Medicine 52, 329 - 336 (1981)
- GREENSPAN, F. S., RAPOPORT, B.: Thyroid Gland. In: GREENSPAN, F. S., FORSHAM, P. H. (Hrsg.): Basic & Clinical Endocrinology. Los Altos 1983, S. 130 ff
- GÜNTHER, R. G., HEROLD, M., EGG, P.: Plasmacortisolbestimmungen vor, während und nach Hyperthermie durch Überwärmungsbäder bei männlichen und weiblichen jugendlichen Versuchspersonen. Z. f. Phys. Med. 5, 224 - 229 (1978)

- HALTER, J. B., STRATTON, J. R., PFEIFER, M. A.: Plasma catecholamine and hemodynamic responses to stress states in man. *Acta Physiol. Scand. Suppl.* 527, 31 - 38 (1984); zitiert nach STRATTON et al. 1985
- HARRISON, M. H.: Metabolic effects of a short exposure to a hot environment in man. *Annals of Human Biology* 2, 41 (1975)
- HARRISON, M. H., EDWARDS, R. J., GRAVENEY, M. J., COCHRANE, L. A., DAVIES, J. A.: Blood volume and plasma protein responses to heat acclimatization in humans. *J. Appl. Physiol.* 50, 597 - 604 (1981)
- HAYWARD, J. S., ECKERSON, J. D., COLLIS, M. L.: Thermoregulatory heat production in man: prediction equation based on skin and core temperatures. *J. Appl. Physiol.* 42, 377 - 384 (1977)
- HENTSCHEL, H.-D.: Kneipptherapie bei rheumatischen Erkrankungen. In: BRÜGGEMANN, W.: Kneipptherapie, Ein Lehrbuch. 1980
- HERTTING, G., LABROSSE, E. H.: Biliary and urinary excretion of metabolites of 7-^{H³} epinephrine in the rat. *J. Biol. Chem.* 237, 2291 - 2295 (1962); zitiert nach KIM et al. 1979
- HIERHOLZER, K.: Endokrinologie. Urban & Schwarzenberg, 1977
- HILDEBRANDT, G.: Circadian variations of thermoregulatory response in man. In: SCHEVING, L. E., HALBERT, F., PAULY, J. E. (Hrsg.): Chronobiology. Igaku Shoin: Tokyo 1974, S. 234 - 240; zitiert nach AGISHI 1976
- HIRAMATSU, K., YAMADA, T., KATAKURA, M.: Acute effects of cold on blood pressure, Renin-Angiotensin-Aldosterone System, Catecholamines and Adrenalsteroids in man. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology* 11, 171 - 179 (1984)
- HUBLER, W. L., HIGGINS, G. M., HERRICK, J. F.: Influence of the pituitary-adrenal axis on the hemogram of febrile white rats. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 33, 391 - 398 (1952); zitiert nach COLLINS und WEINER 1968
- HUIKO: Effect of finnish bath on the urinary excretion of noradrenaline, adrenaline and 3-methoxy-4-hydroxymandelic acid. *Acta Physiol. Scand.* 68, 316 - 321 (1966)
- INGRAM, P. L., KACIUBA-USCILKO, H.: The influence of food intake and ambient temperature on the rate of thyroxine utilization. *J. Physiol.* 270, 431 - 438 (1977)
- JASANI, M. K.: Anti-Inflammatory Steroids. In: VANE, J. R., FERREIRA, S. H.: Anti-Inflammatory Drugs. 1979
- JOHNSON, D. G., HAYWARD, J. S., JACOBS, T. P., COLLIS, M. L., ECKERSON, J. D., WILLIAMS, R. H.: Plasma norepinephrine responses of man in cold water. *J. Appl. Physiol.: Respirat. Environ. Exercise Physiol.* 43 (2), 216 - 220 (1977)

- JOY, R. J. R.: Responses of cold-acclimatized man to infused norepinephrine. *J. Appl. Physiol.* 18, 1209 - 1212 (1963); zitiert nach WILKERSON et al. 1974
- KANDJOV, I.: Wärmeaustausch zwischen menschlichem Organismus und Umgebung unter Saunabedingungen. *Z. f. Physiother.* 37, 233 - 243 (1985)
- KELSO, T. B., HERBERT, W. G., GIVAZDAUSKAS, F. C., GOSS, F. L., HESS, J. L.: Exercise-thermoregulatory stress and increased plasma β -endorphin/ β -lipotropin in humans. *J. Appl. Physiol.* 57 (2), 444 - 449 (1984)
- KIM, Y. D., LAKE, C. R., LEES, P. E., SCHUETTE, W. H., BULL, J. M., WEISE, V., KOPIN, J. J.: Hemodynamic and plasma catecholamine responses to hyperthermic cancer therapy in Humans. *Am. J. Physiol.* 237, H 570 - H 574 (1979)
- KNAPP, E., GÜNTHER, R.: Plasmacortisol bei Überwärmungsbädern. *Z. f. Phys. Med.* 5, 197 (1976)
- KOSUNEN, J. J., PAKARINEN, A. J., KUOPPASALMI, K., ADLERCREUTZ, H.: Plasma renin activity, angiotensin II, and aldosterone during intense heat stress. *J. Appl. Physiol.* 41, 323 (1976)
- KRAVIK, S. E., KEIL, L. C., SILVER, J. E., WONG, N., SPAUL, W. A., GREENLEAF, J. E.: Immersion diuresis without expected suppression of vasopressin. *J. Appl. Physiol.* 57 (1), 123 - 128 (1984)
- KRÖLING, P., WENGNER, E., DREXEL, H.: Hormonelle Reaktionen auf 20-minütige Bäder bei 28, 36 und 40 Grad Celsius. *Z. f. Phys. Med.* 1 (1980)
- LANG, R. E.: Atriales natriuretisches Peptid. *Münch. med. Wschr.* 127 Nr. 48, 1105 - 1108 (1985)
- LEBLANC, J., COTE, J., DULAC, S., DULONG-TURCOT, E.: Effects of age, sex, and physical fitness on responses to local cooling. *J. Appl. Physiol.* 44 (5), 813 - 817 (1978)
- LEBLANC, J.: Adaptation of man to cold. In: WANG, L. C. H., HUDSON, I. W. (Hrsg.): *Strategies in cold*. New York: Academia 1978, S. 695 - 715
- LEBLANC, J., COTE, J., JOBIN, M., LABRIE, A.: Plasma catecholamines and cardiovascular responses to cold and mental activity. *J. Appl. Physiol.* 47 (6), 1207 - 1211 (1979)
- LEDUC, J.: Catecholamine production and release in exposure and acclimation to cold. *Acta Physiol. Scand.* 53, Suppl. 183, 5 - 101 (1961)
- LEHMANN, M., KEUL, J., HUBER, G., BACHL, N., SIMON, G.: Alters- und belastungsbedingtes Verhalten der Plasmakatecholamine. *Klin. Wschr.* 59, 19 - 25 (1981)

- LEHMANN, M., DICKHUTH, H. H., HUBER, G. et al.: Simultane Bestimmung von zentraler Hämodynamik und Plasmakatecholaminen bei Trainierten, Untrainierten und Kontraktionsstörung des Herzens in Ruhe und während Körperarbeit. *Z. Kardiol.* 72, 561 - 568 (1983)
- LEHMANN, M., SPÖRI, U., KEUL, J.: Ausscheidung freier Katecholamine in Beziehung zu Alter, Geschlecht und Blutdruck. *Z. Kardiol.* 74, 294 - 297 (1985)
- LENNQUIST, S.: Cold-induced Diuresis. *Scand. J. of Urology and Nephrology, Suppl.* 9 (1972)
- LEPPÄLUOTO, J., RANTA, T., LAISI, U., PARTANEN, J., VIRKKUNEN, P., LYBECK, H.: Strong heat exposure and adenohipophyseal secretion in man. *Horm. Metab. Res.* 7, 439 (1975)
- LEWIS, J. L., THORN, G. W.: 17-Hydroxycorticoid determinations in sweat. *J. Clin. Endocrinol.* 5, 829 - 831 (1955); zitiert nach COLLINS und WEINER 1968
- MAC DONALD, J. A. T., BENNETT, T., SAINSBURY, R.: The effect of a 48 h-fast on the thermoregulatory responses to graded cooling in man. *Clin. Sci.* 67, 445 - 452 (1984)
- MAC FARLANE, W. V.: Endocrine functions in hot environments. In: *Environmental Physiology and Psychology in Arid Conditions. Reviews of Research*, Paris: UNESCO 1963, Vol. 22, S. 153 - 222; zitiert nach COLLINS und WEINER 1968
- MEERSON, F. Z.: Role of Synthesis of Nucleic Acids and Protein in Adaptation to the External Environment. *Physiol. Rev.* 55 (1) (1975)
- MENSEN, H.: Kneipptherapie peripherer arterieller und venöser Durchblutungsstörungen. In: BRÜGGEMANN, W.: *Kneipptherapie, Ein Lehrbuch.* 1980
- MILLAN, M. J.: Stress and Endogenous Opioid Peptides: A Review. In: EMRICH, H. M. (Hrsg.): *The Role of Endorphins in Neuropsychiatry.* Basel 1981, S. 49 - 67
- MILLS, D. E., ROBERTSHAW, D.: Response of Plasma Prolactin to Changes in Ambient Temperature and Humidity in Man. *J. Clin. Endocrinol. and Metabolism* 52 (2), 279 - 283 (1981)
- MIURA, Y., HANEDA, T., SATO, T., MIYAZAWA, K., SAKUMA, H., KOBAYASHI, K., MINAI, K., SHIRATO, K., HONNA, T., TAKISHIMA, T., TOSHINOGA, K.: Plasma catecholamine levels in the coronary sinus, aorta, and femoral vein of subjects undergoing cardiac catheterization at rest and during exercise. *Jpn. Circ. J.* 40, 929 - 934 (1976); zitiert nach CLUTTER et al. 1980
- MÜLLER-LIMMROTH, W.: Neurophysiologische Grundlagen der Kneipptherapie. In: BRÜGGEMANN, W.: *Kneipptherapie, Ein Lehrbuch.* 1980, S. 8 ff
- MÜLLER-LIMMROTH: Physiologische Grundlagen der Bewegungstherapie. In: BRÜGGEMANN, W.: *Kneipptherapie, Ein Lehrbuch.* 1980

- MULDOON, T. G., WESTPHAL, U.: Steroidprotein interactions. *J. Biol. Chem.* 242, 5636 - 5643 (1967); zitiert nach BÜHRING 1984
- MUNCK, A., WIRA, C., YOUND, D. A., MOSHER, K. M., HALLAHAN, C., BELL, P. A.: Glucocorticoid-receptor complexes and the earliest steps in the action of glucocorticoids on thymus cells. *J. Steroid Biochem.* 3, 567 - 578 (1972); zitiert nach BÜHRING 1984
- NADEL, E. R., PANDOLF, K. B., ROBERTS, M. F., STOLWIJK, J. A. J.: Mechanisms of thermal acclimatization to exercise and heat. *J. Appl. Physiol.* 37, 515 - 520 (1974)
- NAGATA, H., IZUMIYAMA, T., KAMATA, K., KONO, S., YUKIMURA, J., TAWATA, M., AIZAWA, T., YAMADA, T.: An increase of plasma triiodothyronine concentration in man in a cold environment. *J. Clin. Endocrinol. and Metabolism* 43, 1153 - 1156 (1976)
- NIELSEN, P. E., RANLØV, P.: Myxedema coma, two case reports and a review. *Acta Endocrinol.* 45, 353 (1964); zitiert nach NAGATA et al. 1976
- ODELL, W. D., WILBER, J. F., UTIGER, R. D.: Studies of thyrotropin physiology by means of radioimmunoassay. *Recent Progr. Hormone Res.* 23, 47 - 85 (1967); zitiert nach GOLSTEIN-GOLAIRE et al. 1970
- OKADA, Y., MIYAI, K., IMATSUBO, H., KUMAHARA, Y.: Human growth hormone secretion before and after cold exposure in normal adult subjects. *J. Clin. Endocrinol. and Metabolism* 30, 393 (1970)
- OKADA, Y., MATSUOKA, T., KUMAHARA, Y.: Human growth hormone secretion during exposure to hot air in normal adult male subjects. *J. Clin. Endocrinol. and Metabolism* 34, 759 (1972)
- PHILIPP, Th., DISTLER, A., CORDES, U.: Sympathetic nervous system and blood pressure control in essential hypertension. *Lancet* II, 959 - 963 (1978); zitiert nach LEHMANN et al. 1981
- POSTE, G.: New insights into receptor-regulation. *J. Appl. Physiol.* 57 (5), 1297 - 1305 (1984)
- RADOMSKI, M. W., BOUTELIER, C.: Hormone response of normal and intermittent cold-preadapted humans to continuous cold. *J. Appl. Physiol.* 53, 610 - 616 (1982)
- RAMSAY, D. J.: Posterior Pituitary Gland. In: GREENSPAN, F. S., FORSHAM, P. H. (Hrsg.): *Basic & Clinical Endocrinology*. Los Altos 1983 (a)
- RAMSAY, D. J.: Renal Hormones. In: GREENSPAN, F. S., FORSHAM, P. H. (Hrsg.): *Basic & Clinical Endocrinology*. Los Altos 1983 (b)
- RICHARDS, J. B., EGDAHL, R. H.: Effect of acute hyperthermia on adrenal 17-hydroxycorticosteroid secretion in dogs. *Am. J. Physiol.* 186, 435 - 439 (1956); zitiert nach COLLINS und WEINER 1968

- ROBINSON, K. W., MAC FARLANE, W. V.: Urinary excretion of adrenal steroids during exercise in hot atmospheres. *J. Appl. Physiol.* 12, 13 - 16 (1958); zitiert nach COLLINS und WEINER 1968
- RÖCKER, L., HIRSCH, K., AGRAWAL, B.: Long-term Observations on Plasma Antidiuretic Hormone Levels During and After Heat Stress. *Eur. J. Appl. Physiol.* 49, 59 - 62 (1982)
- ROSAK, C., BÜHRING, M., BUSCH, H. P., SCHULZ, F., MAGNET, W.: Untersuchungen der Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse bei Hyperthermie. *Z. f. Phys. Med.* 9, 67 (1980)
- ROWELL, L. B.: Human cardiovascular adjustments to exercise and thermal stress. *Physiol. Rev.* 54, 75 (1974)
- SAYERS, G.: The adrenal cortex and homeostasis. *Physiol. Rev.* 30, 244 (1950)
- SCHLÜTER, H.: Kneipptherapie bei Erkrankungen der Atemwege. In: BRÜGGEMANN, W.: Kneipptherapie, Ein Lehrbuch. 1980
- SCHMIDT, K. L.: Hyperthermie und Fieber. Hippokrates-Verlag, Stuttgart 1975
- SCHNEIDER, M.: Physiologie des Menschen. Springer-Verlag, 1973
- SCHNIZER, W., MAGYAROSY, J., PRATZEL, H., OSWALD, J., DREXEL, H., TEICHMANN, W.: Vergleich der Katecholaminausscheidung nach Ergometerbelastung und Saunabad bei Postinfarktpatienten. *Z. Phys. Med. Baln. Med. Klim.* 13, 27 (1984)
- SCHREINER-HECHELTJEN, J.: Der Einfluß der arteriellen Kohlensäurespannung und des arteriellen pH-Wertes auf die endogenen Katecholamine während der extrakorporalen Zirkulation unter dem Aspekt des Gesamtsauerstoffverbrauches. *Anaesthesist* 29, 235 - 244 (1980); zitiert nach LEHMANN et al. 1981
- SELYE, H.: The General Adaptation Syndrome and the Diseases of Adaptation. *J. Clin. Endocrinol. and Metabolism* 6, 117 (1946)
- SELYE, H.: Einführung in die Lehre vom Adaptationssyndrom. Stuttgart 1953
- SEITZ, H. J., KRONE, W., WILKE, H., TARNOUSKI, W.: Rapid Rise in Plasma Glucagon Induced by Acute Cold Exposure in Man and Rat. *Pflügers. Arch.* 389, 115 - 120 (1981)
- SENAY, L. C., MITCHELL, D., WYNDHAM, C. H.: Acclimatization in a hot, humid environment: body fluid adjustments. *J. Appl. Physiol.* 40, 786 - 796 (1976)
- SEO, H., MATSUI, N., NIINOMI, M., ARIYOSHI, Y.: Influence of temperature on protein-unbound corticosteroids in human serum. *Ann. Rep. Res. Inst. Environment. Med. Nagoya Univ.* 21, 49 - 58 (1974); zitiert nach BÜHRING 1984

- SHVARTZ, E., CONVERTINO, V. A., KEIL, L. C., HANIES, R. F.: Orthostatic fluid-electrolyte and endocrine responses in fainters and nonfainters. *J. Appl. Physiol.* 51 (6), 1404 - 1410 (1981)
- SILVERBERG, A. B., SHAH, S. D., HAYMOND, M. W., CRYER, Ph. E.: Norepinephrine: hormone and neurotransmitter in man. *Am. J. Physiol.* 234 (3), E 252 - E 256 (1978) oder *Am. J. Physiol.*: *Endocrinol. Metab. Gastrointest. Physiol.* 3 (3), E 252 - E 256 (1978)
- SMILES, K. A., ROBINSON, S.: Sodium ion conservation during acclimatization of man to work in the heat. *J. Appl. Physiol.* 31, 63 - 69 (1971)
- STEIN, H. J., BADER, R. A., ELIOT, J. W., BASS, D. E.: Hormonal alterations in men exposed to heat and cold stress. *J. Clin. Endocrinol.* 9, 529 - 547 (1949); zitiert nach WILKERSON et al. 1974
- STRATTON, J. R., PFEIFER, M. A., RITCHIE, J. L., HALTER, J. B.: Hemodynamic effects of epinephrine: concentrations-effect study in humans. *J. Appl. Physiol.* 58 (4), 1199 - 1206 (1985)
- STREMPER, H., TÄNDLER, P.: Über die Bedeutung des Intervalles bei der Adaptation an serielle Kältereize. *Z. f. Phys. Med.* 1, 16 - 17 (1977)
- SUTTON, J. R.: Hormonal and metabolic responses to exercise in subjects of high and low capacities. *Med. Sci. Sports.* 10, 1 - 6 (1978); zitiert nach DAVIES et al. 1981
- SUZUKI, M., TONOQUE, T., MATSUZAKI, S., YAMAMOTO, K.: Initial response of human Thyroid adrenal cortex, and adrenal medulla to acute cold exposure. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 45, 423 - 432 (1967); zitiert nach WILSON et al. 1970
- SYVÄLAHTI, E. R., LAMMINTAUSTA, A., PEKKARINEN, A., SALMI, M.: Effect of thermal stress of the sauna and the psychic stress of examination on human growth hormone immunoreactive insulin, aldosterone, plasma renin activity and vanilmandelic acid. Papers read at the VI. International Sauna Congress in Helsinki on August 15 - 17, 1974, Sauna studies. Helsinki 1976
- SZABO, M., FROHMAN, L. A.: Suppression of Cold-Stimulated Thyrotropin Secretion by Antiserum to Thyrotropin-Releasing Hormone. *Endocrinology* 101, 4 (1977)
- TAGGART, P., PARKINSON, P., CARRUTHERS, M.: Cardiac responses to thermal, physical and emotional stress. *Brit. Med. J.* 3, 71 (1972)
- TEICHMANN, W.: Hydrotherapie. *Z. f. Phys. Med.* 6, 251 - 256 (1979)
- THORN, G. W., FORSHAM, P. H., PRUNTY, F. T., HILLS, A. G.: A test for adrenal cortical insufficiency, *J. Am. Med. Ass.* 137, 1005 (1948)

- THORN, G. W., JENKINS, D., LAIDLAW, J. C.: The adrenal response to stress in man. *Recent Progr. Hormone Res.* 8, 171 - 215 (1953); zitiert nach COLLINS und WEINER 1968
- THRASHER, T. N., KEIL, L. C., RAMSAY, D. J.: Lesions of the organum vasculosum of the lamina terminalis (OVLt) attenuate osmotically-induced drinking and vasopressin secretion in the dog. *Endocrinology* 110, 1837 (1982)
- TOUITOU, Y., SULON, J., BOGDAN, S., REINBERG, A., SODOYEZ, K., DEMEY-PONSART, E.: Adrenocortical hormones, ageing and mental condition: seasonal and circadian rhythms of plasma 18-hydroxy-11-deoxy-corticosterone, total and free cortisol and urinary corticosteroids. *J. Endocr.* 96, 53 - 64 (1983) (a)
- TOUITOU, Y., LAGOGUEY, M., BOGDAN, A., REINBERG, A., BECK, H.: Seasonal rhythms of plasma gonadotrophins: their persistence in elderly men and women. *J. Endocr.* 96, 15 - 21 (1983) (b)
- TYRRELL, J. B., FORSHAM, P. H.: Glucocorticoids & Adrenal Androgens. In: GREENSPAN, F. S., FORSHAM, P. H. (Hrsg.): *Basic & Clinical Endocrinology*. Los Altos 1983
- VERDE, T., SHEPHARD, R. J., COREY, P., MOORE, R.: Sweat composition in exercise and in heat. *J. Appl. Physiol.: Respirat. Environ. Exercise Physiol.* 53 (6), 1540 - 1545 (1982)
- VERNEY, E. B.: The antidiuretic hormone and the factors which determine its release. *Proc. R. Soc. Lond.* 135, 25 (1947); zitiert nach RAMSAY 1983 (a)
- WEEKE, J., GUNDERSEN, H. J. G.: The effect of heating and central cooling on serum TSH, GH, and norepinephrine in resting normal man. *Acta Physiol. Scand.* 117, 33 - 39 (1983)
- WEIHL, A. C., LANGWORTHY, H. C., MANALAYSAY, A. R., LAYTON, R. P.: Metabolic responses of resting man immersed in 25,5°C and 33°C water. *Aviation, Space, and Environmental Medicine* 52 (2), 88 - 91 (1981)
- WEITZMAN, E. D., FUKUSHIMA, D., NOGEIRE, Ch., ROFFWARG, H., GALLAGHER, T. F., HELLMANN, L.: Twentyfour hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects. *J. Clin. Endocrinol. and Metabolism* 33, 14 (1971)
- WEITZMAN, E. D. in: ASCHOFF, J., CERESA, F., HALBERG, F. (Hrsg.): *Chronobiological Aspects of Endocrinology*. 1974
- WENGNER, E.: Wirkungen kühler, indifferenter und heißer Vollbäder auf die Serumspiegel von Cortisol, Renin, Testosteron, T₃, T₄, TSH, FSH, LH und HGH sowie auf weitere humorale und physiologische Parameter. (Inaugural-Dissertation) München, LMU, 1981
- WIEDEMANN, E.: Thermotherapie. In: GROBER, I., STIEVE, F. E. (Hrsg.): *Handbuch der Physikalischen Therapie*, Bd. 2/1. Stuttgart 1971, S. 321 - 445

- WILBER, J. F., BAUM, D.: Elevation of plasma TSH during surgical hypothermia. *J. Clin. Endocrinol. and Metabolism* 31, 372 - 375 (1970)
- WILKERSON, I. E., RAVEN, P. B., BOLDUAN, N. W., HORWATH, S. M.: Adaptation in man's adrenal function in response to acute cold stress. *J. Appl. Physiol.* 36, 183 - 189 (1974)
- WILLIAMS, J. A.: Mechanisms in hormone secretion, action and response. In: GREENSPAN, F. S., FORSHAM, P. H. (Hrsg.): *Basic & Clinical Endocrinology*. Los Altos 1983, S. 1 ff
- WILSON, O., HEDNER, P.: A field study of physiological adjustment to increased muscular activity with and without cold exposure. IX. Corticosteroids in plasma. *Acta Univ. Lund sect. II*, no. 18 (1966); zitiert nach WILSON et al. 1970
- WILSON, O., HEDNER, P., LAURELL, S., NOSSLIN, B., RERUP, C., ROSENGREN, E.: Thyroid and adrenal response to acute cold exposure in man. *J. Appl. Physiol.* 28, 543 (1970)
- WIRA, C. R., MUNCK, A.: Glucocorticoid-receptor complexes in rat thymus cells. "Cytoplasmic"-nuclear transformations. *J. Biol. Chem.* 249, 5328 - 5336 (1974); zitiert nach BÜHRING 1984
- YAMAMOTO, M., MATSUI, N.: Effect of changes of body temperature on serum cortisol fractions. *Fol. Endocrinol. Jap.* 54, 187 - 202 (1978); zitiert nach BÜHRING 1984
- ZIERDEN, E., WAGNER, H., WÜST, H., BAUMEISTER, G., HAUSS, W. H.: HGH, corticoids, insulin, and glucose serum during excessive hyperthermia and effect of somatostatin in male volunteers. *Acta Endocrinol.* 193, 73 (1975)

LEBENS LAUF

Am 26.1.1952 wurde ich als Sohn von Alfred Rembert und Siglinde Rembert geb. Pusch in Karlsruhe geboren. Von 1958 bis 1964 besuchte ich die Volksschule in Mintraching bei Freising, ab Herbst 1964 das Gymnasium in Erding, wo ich im Juni 1973 das Abitur machte. Anschließend studierte ich an der Ludwig-Maximilians-Universität München zwei Semester Tiermedizin. Von November 1974 bis Februar 1976 leistete ich Zivildienst als Krankenpfleger im Rotkreuzkrankenhaus in München, anschließend als Sanitäter beim Malteser Hilfsdienst. Nach drei weiteren Semestern Tiermedizin-Studium und Ablegen der Tierärztlichen Vorprüfung im Oktober 1977 konnte ich im Frühjahr 1978 das Studium der Humanmedizin an der LMU München beginnen. Im November 1983 legte ich den dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab. Vom 1.1. bis 31.12.1984 arbeitete ich als Assistenzarzt im Städtischen Moorsanatorium in Bad Wurzach. Im Frühjahr 1985 begann ich mit meiner Dissertation bei Herrn Prof. Dr. med. Schnizer am Institut für Medizinische Balneologie und Klimatologie der LMU München. Daneben bereitete ich mich durch mehrere Praxisvertretungen auf die Niederlassung vor. Im Juli 1986 übernahm ich eine Allgemeinpraxis in Bremen und bin seither als prakt. Arzt tätig.

